

**Medizinische Fakultät  
der  
Universität Duisburg-Essen**

**Aus der Klinik für Nuklearmedizin**

**Stellenwert der [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-PET und -PET/CT in der  
Diagnostik der extrathyreoidalen neuroendokrinen Tumoren**

**Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
durch die Medizinische Fakultät  
der Universität Duisburg-Essen**

**Vorgelegt von  
Carola Schmidt  
aus Berlin  
2007**

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. rer. nat. K.-H. Jöckel  
1.Gutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Dipl.-Phys. A. Bockisch  
2.Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. St. Petersenn

Tag der mündlichen Prüfung: 19. August 2008

1.	Einleitung.....	5
1.1.	Einteilung und Charakteristika der neuroendokrinen Tumoren .....	5
1.2.	Formen der extrathyreoidalen neuroendokrinen Tumoren .....	7
1.2.1:	Pankreatische neurochromaffine Tumoren.....	7
1.2.2	Karzinoide.....	9
1.2.3	Sympathoadrenerge Tumoren.....	10
1.2.4	Neuroendokrine Nebenschilddrüsen- Tumoren/ .....	12
	Primärer Hyperparathyreoidismus.....	
1.2.5	Neuroendokrine Hypophysentumoren.....	13
1.2.6	Angeborene Tumorsyndrome.....	13
1.3	Nuklearmedizinische Diagnostik.....	14
1.3.1	Konventionelle nuklearmedizinische Verfahren.....	15
1.3.1.1	Somatostatinanaloga .....	15
1.3.1.2	MIBG-Szintigrafie.....	16
1.3.1.2	Sestamibi .....	17
1.3.1.3	Weitere nuklearmedizinische Verfahren.....	17
1.3.1.3.1	Radiomarkierte monoklonale Antikörper.....	17
1.3.1.3.2	Radiomarkiertes VIP.....	18
1.3.2	Positronen emittierende Tracer.....	18
1.4	Ki-67.....	20
1.5	Zielsetzung der Arbeit.....	20
2.	Methodik.....	22
2.1	FDG-PET Untersuchung .....	25
2.2	FDG-PET/CT.....	26
2.3	Octreoscan.....	26
2.4	MIBG-Szintigrafie .....	27
2.5	Nebenschilddrüsen-Szintigrafie .....	27
2.6	Goldstandard.....	27
2.7	Statistische Analyse .....	28
3.	Ergebnisse.....	28
3.1	Hypophysen-Tumoren.....	29

3.2	NSD-Tumoren.....	29
3.3	Sympatho-adrenerge Tumoren.....	37
3.4	Gastroentero-pankreatische Tumoren .....	50
3.5	Sonstige NET .....	60
3.6	Nicht-klassifizierbare NET .....	63
3.7	MIB-1/ Ki-67.....	71
4.	Diskussion.....	73
4.1	NSD-Tumoren .....	75
4.2	Sympathoadrenerge Tumoren .....	77
4.3	Gastro-entero-pankreatische Tumoren.....	82
4.4	Sonstige endokrine Tumore/ Nicht näher klassifizierbare neuroendokrine Tumoren .....	86
4.5	Weitere verfügbare PET-Tracer/ Ausblick .....	87
5.	Zusammenfassung.....	89
6.	Literatur.....	90
	Abbildungsverzeichnis.....	101
	Abkürzungsverzeichnis.....	102
	Lebenslauf.....	103
	Danksagung.....	104

# **1. Einleitung**

## **1.1. Einteilung und Charakteristika der neuroendokrinen Tumore**

Die neuroendokrinen Tumoren (NET) stellen eine seltene und heterogene Gruppe unter den Neoplasien dar. Sie können sporadisch vorkommen oder im Rahmen von familiären genetischen Erkrankungen, wie der Multiplen endokrinen Neoplasie Typ I oder II, dem Von-Hippel-Lindau-Syndrom oder der Neurofibromatose Typ I.

Früher wurden die neuroendokrinen Tumoren auch als APUDome bezeichnet. APUD steht für „amino precursor uptake and decarboxylation“. Sie beschreibt die Fähigkeit dieser Zellen, biogene Amine (Dihydroxy-Phenylalanin (DOPA) und 5`-Hydroxytryptophan) aufzunehmen und zu dekarboxylieren, wodurch Katecholamine und Serotonin entstehen. Desweiteren können sie eine Vielzahl anderer bioaktiver Peptide synthetisieren und freisetzen. Die Bezeichnung „APUDom“ geht auf das APUD-Konzept der Tumorgenese von Pearse (1969) zurück. Man hatte entdeckt, dass Zellen, die ursprünglich der embryonalen Neuralleiste entstammen, während der Entwicklung in diverse Organe und Gewebe einwandern, wie z.B. den Gastro-Intestinal-Trakt, das Pankreas und in zahlreiche endokrine Organe (Pearse et al.; 56). Dieses Konzept zur Erklärung der entstehungsgeschichtlichen Gemeinsamkeiten dieser Tumore ist weitestgehend verlassen worden (2), da weiterführende Studien zu dem Ergebnis kamen, dass einige der NET nicht der Neuralleiste entstammen, sondern sich von pluripotenten Stammzellen oder von differenzierten neuroendokrinen Zellen herleiten (64, 70). Gemeinsam sind den NET bestimmte histopathologische Merkmale der insgesamt variablen Tumorbilogie sowie einige zytoplasmatische Proteine und Sekretionsprodukte (8, 64, 70). Die Bezeichnung „neuroendokrin“ geht auf die phänotypische Verwandtschaft mit neuronalen Zellen bezüglich der Expression von bestimmten Proteinen wie Synaptophysin, neuronspezifische Enolase und Chromogranin A (CGA) zurück (34).

Die neuroendokrinen Tumoren sind insgesamt sehr selten. Ihre häufigsten Lokalisationen sind der Verdauungstrakt (56%) und der Respirationstrakt (12%) (12). Sie sind überwiegend hoch-differenziert mit einem monomorphen Zellbild. Innerhalb dieser Zellen findet man neurosekretorische Granula, die immunhistochemisch den Nachweis von v.a. Chromogranin A und Synaptophysin zulassen. Ein weiterer charakteristischer Marker neuroendokriner Zellen ist die NSE (neuronspezifische Enolase). Zudem finden sich für jeden Tumortyp spezifische Amine oder hormonale Peptide wie z.B. Serotonin, Gastrin, Insulin, Glukagon oder Calcitonin.

NET können funktionell aktiv oder inaktiv sein. Funktionell aktive Tumore gehen mit spezifischen klinischen Symptomen einher, abhängig davon, welche Hormone der Tumor produziert und sezerniert.

Die Tumorzellen besitzen in der Mehrzahl spezifische Aufnahmemechanismen für Neuroamine und/oder spezifische Rezeptoren wie z.B. Somatostatinrezeptoren (sstr). Somatostatin ist ein multifunktionelles Peptid, das in neuroendokrinen Zellen synthetisiert wird, aber auch in anderen Zellen des Zentralnervensystem (ZNS), des peripheren Nervensystems, des Gastro-Intestinal-Traktes, in lymphatischen Geweben, im endokrinen Pankreas, der Schilddrüse, den Nebennieren und dem Urogenitaltrakt gebildet wird. Es sind fünf verschiedene Somatostatinrezeptor-Subtypen bekannt, die in unterschiedlicher Häufigkeit in verschiedenen Geweben vorkommen. Sie sind in chronologischer Reihenfolge nach ihrer Entdeckung benannt:sstr 1-5. Die Subtypen 1-4 werden variabel in Tumorzellen des ZNS, des Kolon, der Leber, des Pankreas, der Lunge, der Brust und der Haut exprimiert. Am häufigsten, v.a. bei NET, ist der Typsstr2. Der vorherrschende Subtyp im Hypophysenvorderlappen, der glatten Muskulatur sowie dem Gastro-Intestinal-Trakt ist der Typ 5 (47). In Anlehnung an die derzeit gültige World-Health-Organization(WHO)- Klassifikation wurden in dieser Studie die NET folgendermaßen eingeteilt:

- Hypophysentumoren
- Tumoren der Schilddrüse und Nebenschilddrüse
- Tumore des sympatho-adrenergen Systems:
  - Phäochromozytome
  - Paragangliome
  - Neuroblastome
- Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes (auch Pankreas)
  - Neuroendokrine Tumore des Pankreas (Gastrinome, Insulinome, VIPome, Glukagonome, Somatostatinome)
  - Neuroendokrine Tumoren des Magens
  - Neuroendokrine Tumoren des Duodenums
  - Neuroendokrine Tumoren von Jejunum, Appendix und Zökum
  - Neuroendokrine Tumoren des Kolons und Rektums
- Sonstige endokrine Tumoren (z.B. Karzinoide der Lunge)
- Angeborene Tumorsyndrome z.B. Multiple endokrine Neoplasie (MEN) 1, 2A und 2B

Neuroendokrine Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems lassen sich desweiteren histologisch klassifizieren:

- 1a Hoch differenzierter neuroendokriner Tumor
- 1b Hoch differenziertes neuroendokrines Karzinom
- 2 Niedrig differenziertes neuroendokrines Karzinom

Die Prognose der NET ist aufgrund ihres überwiegend hohen Differenzierungsgrades und der geringen Wachstumsgeschwindigkeit relativ gut. Eine Ausnahme bilden die undifferenzierten, kleinzelligen Tumoren, deren Prognose deutlich schlechter ist. Die höhergradig differenzierten Formen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Prognose aufgrund der Tumorgröße, der Invasion in umliegende Strukturen (Gefäße, Nachbarorgane), ob und welche Hormone sezerniert werden sowie einer bei Diagnosestellung vorliegenden Metastasierung (10).

## **1.2. Formen der extrathyreoidalen neuroendokrinen Tumoren**

### **1.2.1: Pankreatische neurochromaffine Tumoren**

Die gastroenteropankreatischen Tumoren umfassen die endokrinen Inselzelltumoren (welche intra- und extrapankreatisch lokalisiert sein können) und andere abdominell vorkommende NET (69). Ca. 2% der gastrointestinalen Neoplasien sind neuroendokrinen Ursprungs.

Benannt werden sie zumeist nach dem dominierenden Sekretionsprodukt.

Unter den pankreatischen NET findet man Gastrinome, Insulinome und PPome (Pankreatisches Polypeptid sezernierende Tumoren) am häufigsten. Seltener sind VIP(Vasoactives Intestinales Peptid)ome, Glukagonome, Somatostatinome und GFRome (growth hormone releasing factor) zu finden. Prognosebestimmend sind u.a. der Differenzierungsgrad sowie die funktionelle Aktivität (69).

Während Mittel- und Hinterdarmkarzinoide im weiteren Sinn ebenfalls zu den gastroenteropankreatischen Tumoren gehören, sind die Vorderdarmkarzinoide auch außerhalb des Gastrointestinaltraktes zu finden, beispielsweise intrapulmonal oder mediastinal.

Die höchste Inzidenz besitzen die Karzinoide mit jährlich 84 auf 1 Millionen Einwohner, die niedrigste die Glukagonome mit 1 auf 20-30 Millionen Einwohnern pro Jahr (10, 38).

### **1.2.1.1 Gastrinome (Zollinger-Ellison-Syndrom, ZES)**

Gastrinome gehen charakteristischerweise einher mit peptischen Ulzera (rezidivierend, atypisch lokalisiert, therapieresistent) und einem unabhängig von der Nahrungsaufnahme erhöhten basalen Gastrinspiegel ( oft > 1000 Picogramm/Milliliter (pg/ml)) einher. Weiterhin können Diarrhöen und Steatorrhöen auftreten. 2/3 der Gastrinome treten sporadisch auf, das übrige Drittel findet man im Rahmen eines MEN-1 Syndroms. Nur in ca. 30% ist das Gastrinom intrapankreatisch zu lokalisieren. In 40% der Fälle findet man es im Duodenum, in etwa 20% in Lymphknoten im Bereich des Pankreaskopfes (69, 71). In 70% der Fälle handelt es sich um einen malignen Tumor.

### **1.2.1.2 Insulinome**

Insulinome haben eine geringere Prävalenz als die Gastrinome. Sie sind ausschließlich intrapankreatisch zu finden. In über 90% der Fälle sind sie benigne. Die Klinik ist durch die sogenannte „Whipple-Trias“ gekennzeichnet:

- 1.) Spontanhypoglykämien nach Nahrungskarenz mit Blutzucker (BZ) <40 Milligramm/Deziliter (mg/dl);
- 2.) klinische Symptomatik bedingt durch die Insulin-vermittelte Hypoglykämie: Heißhunger, Übelkeit, Erbrechen, Schwäche, Tremor, Tachykardie, Hypertonie, Mydriasis, Konzentrationsschwäche, Verwirrtheit, fokale Krämpfe und generalisierte Krampfanfälle bis hin zu Somnolenz und Koma;
- 3.) schlagartige Besserung durch Glukosezufuhr. Die diagnostische Sicherung erfolgt durch den Hungerversuch. Beweisend ist eine fehlende Suppression der Insulinausschüttung trotz sinkender Blutzuckerwerte.

### **1.2.1.3 VIPome (Verner-Morrison-Syndrom, VMS)**

Das VIPom ist ein sehr seltener hormonaktiver Tumor des Pankreas (beim Erwachsenen ist in ca. 90% der Fälle Hormonsekretion nachweisbar). Es produziert vor allem das vasoaktive intestinale Polypeptid, oft aber auch andere pankreatische Polypeptidhormone. Eine Stimulation des VIP-Rezeptors führt zur Sekretion von Elektrolyten und Flüssigkeit in das Darmlumen (69). Die klinischen Leitsymptome sind wässrige Durchfälle, Hypokaliämie und Hypochlorhydrie des Magens. In der Folge kann es zu Diabetes mellitus, Gewichtsverlust, Dehydrierung und zu Verwirrheitszuständen kommen. Die diagnostische Sicherung erfolgt durch Bestimmung von VIP im Serum.



#### **1.2.1.4 Glukagonome**

Glukagonome machen ca. 2% der Gastro-Entero-Pankreatischen Tumore aus. In 60% der Fälle findet man zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Metastasen, 75% dieser Tumore sind maligne (69). Klinisch imponieren sie durch einen leichten Diabetes mellitus, ein nekrotisierendes Exanthem (Erythema necrolytica migrans), tiefe Beinvenenthrombosen, Gewichtsverlust, psychische Alterationen und eine Glossitis.

#### **1.2.1.5 Somatostatinome**

Sie sind seltene Neoplasien des endokrinen Pankreas. Die Patienten leiden charakteristischerweise an Diabetes mellitus, Diarrhö, Steatorrhö, Cholelithiasis, Gewichtsverlust und Hypochlorhydrie (69).

### **1.2.2 Karzinoide**

Karzinoide sind in der Lage, eine Reihe verschiedener Hormone zu produzieren. Das führende Hormon ist dabei das Serotonin, das für die charakteristische klinische Symptomatik verantwortlich ist. Aber auch andere Neurotransmitter (-Hormone) / Neuropeptide können sezerniert werden (Histamin, Kallikrein, Bradykinin, Tachykinin, Substanz P). Häufiger sind Karzinoide allerdings klinisch stumm, d.h. es zeigt sich keine systemische Hormonwirkung. Sie werden in diesen Fällen als Zufallsbefund im Rahmen abdomineller Operationen entdeckt.

Die klinische Symptomatik des Karzinoid-Syndroms zeigt sich bei primärer Hormonsekretion außerhalb des Pfortaderkreislaufs oder bei bereits bestehender Leberfiliarisierung (Serotonin wird dann nicht mehr hepatisch abgebaut). Das dadurch im Überschuss vorhandene Serotonin bewirkt eine sekretorische Diarrhö, stimuliert die Darmmotilität, und es stimuliert die Fibrogenese. Die Folgen stellen rechtskardiale (seltener linkskardiale) Endokardfibrose (Hedinger-Syndrom) und Peritonealfibrose dar. Für die vaskulären Folgen ist das Serotonin allerdings nicht primär verantwortlich. Monoamine und Peptidhormone, die meist ebenfalls produziert werden, erweitern die Blutgefäße mit der Folge eines Flushs, von Hypotonie und einer reflektorischen Tachykardie.

Die Metastasierung des Karzinoids erfolgt vorwiegend in die Leber und in Lymphknoten, seltener in die Lunge, Knochen, Haut oder andere Organe (10, 40, 69).

Zur Diagnosestellung wird zunächst die 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) im 24-Stunden(h)-Urin bestimmt. Bei den meisten Patienten mit hormonaktivem Karzinoid kommt es zum Anstieg dieses Parameters, dem Abbauprodukt des Serotonins. Es besteht dabei eine

Korrelation zwischen der Stärke des Anstiegs der 5-HIES und der Tumormasse bzw. der Ausprägung des Karzinoid-Syndroms (10).

Ursprünglich wurde der Begriff „Karzinoid“ von Oberndorfer (1907) geprägt, der damit eine besondere Form der Darmtumoren abgrenzen wollte, die ein weniger aggressives Verhalten im Vergleich zu anderen Karzinomen des Darms zeigen. Nach embryogenetischen Gesichtspunkten erfolgte 1963 eine weitere Einteilung in Vorder-, Mittel- und Hinterdarmkarzinoid (Vorderdarm: Lunge, Magen, Duodenum, oberes Jejunum, Pankreas; Mitteldarm: hinteres Jejunum, Ileum, Appendix, Zökum; Hinterdarm: Kolon und Rektum). Diese Unterscheidung stellte sich aber weiterhin als zu ungenau für die Unterscheidung biologisch relevanter Tumorentitäten heraus. Die WHO unterteilte 1980 die Karzinoide in enterochromaffine (EC-Zell-Karzinoide), Gastrin (G-Zell-Karzinoide) und nicht näher spezifizierte Karzinoide. Aber auch diese Einteilung wurde der biologischen Vielfalt dieser Tumoren nicht gerecht.

In der aktuell gültigen WHO-Klassifikation wurde der neutrale und umfassende Begriff des neuroendokrinen Tumors und des neuroendokrinen Karzinoms gewählt (34, 70). Der Begriff des Karzinoids blieb insofern erhalten, als dass er synonym für einen hoch differenzierten gastrointestinalen neuroendokrinen Tumor verwendet wird. Das maligne Karzinoid entspricht demnach einem hoch differenzierten neuroendokrinen Karzinom (34).

### **1.2.3 Sympathoadrenerge Tumoren**

#### **1.2.3.1 Phäochromozytome**

Das Phäochromozytom ist ein katecholaminproduzierender Tumor, der bei ca. 0,1% der Patienten mit einem Hypertonus auftritt (50, 87). Aufgrund der Dignität unterscheidet man das benigne (80-90%) von einem malignen Phäochromozytom (10-20%). Es kann sporadisch oder familiär gehäuft (ca. 10%), z.B. im Rahmen einer MEN Typ IIa (Sipple-Syndrom) oder IIb (Gorlin-Syndrom), vorkommen (siehe 1.2.6). Zusätzlich unterscheidet man hinsichtlich der Hormonproduktion Phäochromozytome, die sowohl Adrenalin als auch Noradrenalin produzieren (ca. 70%), von Tumoren, die nur Noradrenalin oder zusätzlich Dopamin (meist maligne) sezernieren. Aber auch die Produktion von Substanzen wie Adrenocorticotropes Hormon (ACTH), Atriales Natriuretisches Peptid, Adrenomedullin oder Neuropeptid Y ist möglich (50).

Führendes klinisches Symptom stellt der arterielle Hypertonus dar, der sowohl paroxysmal (bei ca. 50% der Erwachsenen und 10% bei Kindern) als auch als Dauerhypertonie auftreten kann. Weitere Symptome können sein: Kopfschmerzen, Herzrasen, Palpitationen, innere

Unruhe, Tremor, Schweißausbrüche, Blässe, Hyperglykämie, Glukosurie, Phakomatosen (10%; Fibrome, Hämangiome, Café-au-lait-Flecken).

Die Diagnose erfolgt durch wiederholte Bestimmung der Katecholamine und deren Abbauprodukte (Metanephrine, Vanillinmandelsäure) im 24-h-Sammelurin. Bei grenzwertigem Befund kann ein Clonidin-Hemmtest hilfreich sein.

### **1.2.3.2 Paragangliome**

Das Paragangliom ist ein katecholaminproduzierender Tumor, der von extra-adrenalem chromaffinem Gewebe ausgeht (61, 75). Darüber hinaus können auch das paraaortale Grenzstranggewebe oder viszero-autonome Paraganglien der Ursprung sein. In ungefähr 1/3 der Fälle tritt es multipel oder in Verbindung mit einem Phäochromozytom auf und zeigen ein malignes Verhalten (61).

### **1.2.3.3 Neuroblastom**

Neuroblastome entstehen aus primitiven sympathischen Zellen der Neuralleiste. Sie können daher vom Nebennierenmark, den sympathischen Ganglien oder anderem sympathischem Nervengewebe ausgehen. Das Neuroblastom im Kindesalter ist der häufigste extrakranielle solide Tumor. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines Neuroblastoms liegt bei 2 Jahren. Etwa 1/3 der Kinder erkranken im ersten Lebensjahr, mit zunehmendem Lebensalter ist die Inzidenz abnehmend. 90 % der Patienten sind jünger als 6 Jahre. Beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen. Etwa die Hälfte aller Neuroblastome sind bei Diagnosestellung bereits metastasiert. Metastasen werden in regionalen und entfernten Lymphknoten, Knochenmark, Knochen, Leber oder Haut beobachtet, seltener im ZNS. 50-70 % aller Neuroblastome sind intraabdominell lokalisiert, Erstsymptom ist meist der sicht- oder tastbare Tumor, der häufig im Rahmen von Routineuntersuchungen auffällt und im Verlauf zu Ernährungsstörungen, Erbrechen oder Enteritis ähnlichen Symptomen führen kann. Intrathorakale Tumoren können Luftnot verursachen, abdominelle Tumoren können den Harnabfluß behindern, in schweren Fällen bis zur Hydronephrose. Tumoren des Grenzstrangs zeigen die Tendenz, durch die Foramina intervertebralia nach intraspinal vorzuwachsen und neurologische Symptome bis zum Querschnitt zu verursachen. Bei 15 - 20 % aller cervikalen Tumoren wird bei Diagnosestellung ein Horner-Syndrom beobachtet. Hinzu kommen Allgemeinsymptome wie Knochenschmerzen (sehr häufig), Abgeschlagenheit und Fieber. Retrobulbäre Infiltrationen verursachen typische periorbitale Ekchymosen (Brillenhämatome).

Die Prognose ist stadienabhängig: die 5-Jahres-Überlebensrate für alle Stadien liegt bei 55 %. Lokalisierte Tumoren zeigen eine 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 90 % im Stadium 1 oder 2 und von etwa 70 % im Stadium 3, während im Stadium 4 eine 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 20 und 30 % beobachtet wird.

## **1.2.4 Neuroendokrine Nebenschilddrüsen- Tumoren/**

### **Primärer Hyperparathyreoidismus**

Beim Hyperparathyreoidismus werden drei Formen unterschieden: primärer (pHPT/primärer HPT), sekundärer (sHPT) und tertiärer (tHPT) Hyperparathyreoidismus.

Beim pHPT erfolgt eine übermäßige Parathormon(PTH)-Sekretion unabhängig von den Bedürfnissen des Organismus. Die Ursache eines pHPT können ein solitäres Adenom der Hauptzellen (80-85%), multiple Adenome (5%), eine Hyperplasie der Hauptzellen oder der wasserhellen Zellen (15-20%), selten ein Karzinom der Nebenschilddrüsen (< 1%) oder eine Entzündung der Nebenschilddrüsen sein.

Bei bis zu 20% der Patienten mit pHPT treten die Nebenschilddrüsenveränderungen im Rahmen eines MEN-1-, seltener eines MEN-2a Syndroms auf.

Der pHPT geht mit Hyperkalziämie und den damit verbundenen Komplikationen (Muskelschwäche, allgemeine Müdigkeit, Nierenkoliken/Nephrolithiasis, Gewichtsverlust, mentale Veränderungen, Obstipation, epigastrische Schmerzen, Erbrechen,

Polyurie/Polydipsie, Ulcera ventriculi et duodeni, Pankreatitis, Cholelithiasis) einher.

Zusätzlich kann es zu einem HPT-assoziierten osteologischen Syndrom kommen

(Knochenschmerzen, Knochenbrüche, Osteomalazie, Fibroosteoklasie). Die klinischen Befunde sind beim Adenom praktisch identisch mit denen der primären Hyperplasie.

Für die Diagnose wird der Kalzium- und Phosphatspiegel bestimmt, außerdem der Parathormon-, Serumphosphatase- und Vitamin-D Spiegel. Neben den Laboruntersuchungen sollten Betroffene auch geröntgt werden zum Nachweis der renalen Osteopathie.

Nebenschilddrüsen sind makroskopisch nicht immer eindeutig von kleinen Lymphknoten oder Schilddrüsenknoten abzugrenzen. Deshalb werden operativ entnommene

Nebenschilddrüsen zur Bestätigung der Organdiagnose oftmals mittels intraoperativem Schnellschnitt untersucht. Auch eine Unterscheidung von Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsen- gewebe kann Indikation für einen intraoperativen Schnellschnitt sein.

### **1.2.5 Neuroendokrine Hypophysentumoren**

Hypophysenadenome sind benigne Tumoren des Hypophysenvorderlappens. Sie können sporadisch oder z.B. im Rahmen einer MEN I auftreten.

Hypophysenadenome werden in hormonaktive und hormoninaktive Formen unterteilt.

Die hormoninaktiven Tumoren werden durch lokale Verdrängung symptomatisch. Sie können z.B. Gesichtsfeldausfälle (bitemporale Hemianopsie) bei Kontakt mit dem Chiasma opticum hervorrufen sowie Optikusatrophie, Kopfschmerzen und Zeichen der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (sekundärer Hypogonadismus u.a.). Unter den endokrin aktiven Formen unterscheidet man prolaktinproduzierende (Prolaktinom, am häufigsten), wachstumshormonproduzierende (Akromegalie), ACTH-produzierende (zentrales Cushing-Syndrom) sowie Thyroidea-stimulierendes Hormon(TSH)- und Gonadotropin-produzierende Tumoren (Raritäten). Zusätzlich zu der raumfordernden Symptomatik kommen bei den aktiven Tumoren noch die Zeichen der jeweiligen Hormonüberproduktion hinzu.

Die klassische lichtmikroskopische Einteilung in chromophobe (inaktive Adenome, Prolaktinom), eosinophile (Akromegalie) und basophile Adenome (M. Cushing) ist zu Gunsten des immunhistochemischen direkten Nachweises der jeweiligen Hormone verlassen worden.

### **1.2.6 Angeborene Tumorsyndrome**

Neuroendokrine Tumoren können auch hereditär im Rahmen multipler endokriner Neoplasien (MEN) auftreten. Unterschieden werden dabei zwei Formen:

MEN I (Wermer-Syndrom) und MEN II.

Im Rahmen der MEN I kommen Hyperplasien oder Neoplasien des Hypophysenvorderlappens, der Nebenschilddrüsen und des duodeno-pankreatischen endokrinen Systems vor. Seltener können auch NET in der Lunge, dem Thymus und dem übrigen Gastrointestinal-Trakt auftreten. Ebenfalls wurde das vermehrte Auftreten von Adenomen oder hyperplastischen Arealen in der Nebenniere und der Schilddrüse beobachtet (64).

Das verantwortliche Gen scheint auf Chromosom 11q13 lokalisiert zu sein.

Die häufigste Manifestation eines Wermer-Syndroms ist der Hyperparathyreoidismus (bei mehr als 95% der Patienten über 30 Jahre), hervorgerufen vor allem durch eine Hyperplasie der Epithelkörper, seltener durch Adenome. Pankreastumoren stellen die zweithäufigste Manifestation dieser Erkrankung dar (bis zu 75%) (64). Dabei handelt es sich überwiegend

um multizentrische Insulinome, Glukagonome, VIPome und Gastrinome. Auch extrapankreatische Inselzelltumoren treten auf. Bei ungefähr 15% der Patienten findet man Hypophysenadenome, vor allem Prolaktinome, seltener Somatotropes Hormon(STH)- oder ACTH-produzierende sowie hormoninaktive Tumoren.

Die MEN II wird autosomal-dominant mit hoher Penetranz vererbt. Dabei treten Mutationen im RET Proto-Onkogen auf. Dieses ist lokalisiert auf dem Chromosom 10q11.2.

Unterschieden werden drei Formen der MEN II:

MEN IIa (Sipple-Syndrom), MEN IIb (Gorlin-Syndrom) und FMTC (familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom).

Das Sipple-Syndrom ist charakterisiert durch das Auftreten von medullären Schilddrüsenkarzinomen, Phäochromozytomen (die dann häufig bilateral vorkommen; ca. 50% der Patienten entwickeln ein Phäochromozytom) und Nebenschilddrüsenveränderungen im Sinne einer Hyperplasie oder eines Adenoms (nur bei ungefähr 10% der Patienten). Die häufigste Manifestation stellt dabei das Schilddrüsenkarzinom dar.

Bei der MEN IIb kommen zu den Manifestationen der MEN IIa noch muköse Neurinome und ein marfanoider Habitus hinzu. Es ist deutlich aggressiver als die übrigen Formen und erlangt in früherem Alter klinische Relevanz (64).

### **1.3 Nuklearmedizinische Diagnostik**

Da sich die therapeutischen Optionen bezüglich der neuroendokrinen Tumoren in den letzten Jahren und Jahrzehnten weiterentwickelt haben, wird es zunehmend relevanter, sämtliche Tumorlokalisationen im Körper darzustellen, um eine Therapie optimal planen zu können. Die chirurgische Intervention wird heute auch bei fortgeschrittenen Erkrankungen, die bislang nur palliativ therapiert wurden, noch mit kurativer Zielsetzung durchgeführt.

Ausgedehnte Metastasenresektionen und sogar Lebertransplantationen stellen therapeutische Optionen dar. Eingriffe erfolgen auch mit dem Ziel der Besserung von durch Hormonhypersekretion verursachten Beschwerden. Bedingung für eine zielgerichtete Behandlung ist natürlich eine optimale Diagnostik, die sowohl den Primärtumor als auch sämtliche Absiedlungen darstellt. Neben den radiologisch-bildgebenden Verfahren stehen dafür auch diverse nuklearmedizinische Untersuchungsmethoden zur Verfügung.

Welches der nuklearmedizinischen Verfahren zur Anwendung kommt, ist unter anderem von der Art des vermuteten Tumors abhängig.

Zur funktionellen Diagnostik der NET werden routinemäßig verschiedene Radiopharmazeutika eingesetzt. Einige dieser Radiopharmazeutika nutzen spezifische Aufnahme(uptake)-Mechanismen der Zellen, andere stellen unspezifische Marker dar.

Natürlich sind die jeweiligen Tracer nicht spezifisch für eine bestimmte Tumorart, sondern es existiert eine große Bandbreite an Indikationen für die verschiedenen Untersuchungsmethoden und das jeweilige Radiopharmazeutikum.

### **1.3.1 Konventionelle nuklearmedizinische Verfahren**

#### **1.3.1.1 Somatostatinanaloga**

Da eine Mehrzahl der NET Somatostatinrezeptoren auf der Zelloberfläche ausbildet, eignen sich radioaktiv markierte Somatostatinanaloga zur Lokalisationsdiagnostik einer Vielzahl von Tumoren. Somatostatin selber findet aufgrund der geringen Halbwertszeit von ein bis zwei Minuten keine Anwendung. In der klinischen Routine wird markiertes Octreotid verwendet. Dieses bindet mit hoher Affinität an den Somatostatinrezeptor-Subtyp zwei (weniger auch fünf), der in großer Anzahl auf der Oberfläche von Zellen neuroendokrinen Ursprungs, Adenokarzinomen, Entzündungszellen und Zellen des Immunsystems gefunden wird (60). Das Octreotid wird zur diagnostischen Verwendung an DTPA (Diäthylen-triamin-pentaessigsäure) gebunden, wodurch man DTPA-Octreotid (Pentreotid) erhält. Dieses wiederum wird mit  $^{111}\text{In}$  (Indium(In)) markiert ( $[[^{111}\text{In}]\text{DTPA-D-Phenylalanin(Phe)1}]\text{-Octreotid}$  oder  $[[^{111}\text{In}]\text{Pentreotid}$ ).  $^{111}\text{In}$  emittiert hauptsächlich gamma-Strahlung und lässt sich somit nur als Ganzkörper-Lokalisationsdiagnostik mittels Gammakamera verwenden.

Die applizierte Aktivität beträgt beim Erwachsenen 110-220 Mega-Becquerel(MBq), 80% davon werden renal eliminiert (36).

Bei einer Mehrzahl der NET wird die Szintigrafie mit  $[[^{111}\text{In}]\text{Pentreotid}$  mit einer Detektionsrate von 67-100% bezogen auf sämtliche NET (12, 33, 35, 39 ,40) als Methode der ersten Wahl betrachtet. Sowohl für den Primärtumor als auch bei Metastasen bietet es eine hohe Sensitivität.

Neben dem Octreotid existieren noch weitere radioaktiv markierbare Somatostatinanaloga mit zum Teil anderem Affinitätsprofil zu densstr-Subtypen, deren Nutzen derzeit im Rahmen einiger Studien geprüft wird. Darunter befinden sich z.B. das  $^{111}\text{In}$ -Lantreotid (MAURITIUS). Außerdem gibt es Versuche, die Somatostatinanaloga mit  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (Technetium-99) zu markieren.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ist ein aufgrund seiner physikalischen Eigenschaften sehr gut geeignetes Radionuklid in der nuklearmedizinischen Diagnostik und kann einfach und kostengünstig hergestellt werden. Unter diesen Somatostatinanaloga befindet sich das  $[[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{Depreotid}$  (P829), das mit hoher Affinität an die Somatostatinrezeptor(ssr)-Subtypen zwei, drei und fünf bindet (5, 7). Für onkologische Fragestellungen wurde das  $[[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{Vapreotid}$  entwickelt. Es bindet an sstr 2 und sstr 5 mit hoher und an sstr 3 und sstr 4 mit mäßiger Affinität (7) . In der

Routinediagnostik haben sich diese Radiopharmazeutika jedoch bislang nicht etablieren können.

Octreotid kann ebenfalls Verwendung finden bei der Somatostatinrezeptor-vermittelten Radionuklid-Therapie neuroendokriner Tumoren. Verwendet werden zur radioaktiven Markierung hierbei allerdings beta-Strahler, im Gegensatz zu den in der Diagnostik verwendeten gamma-Strahlern. Die bisher umfangreichsten Erfahrungen bestehen mit dem reinen beta-Strahler  $^{90}\text{Y}$  (Yttrium-90), der über 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid(DOTA) an das Octreotid gebunden wird. Das intravenös applizierte [ $^{90}\text{Y}$ ]DOTATOC ( $^{90}\text{Y}$ -DOTA-D-Phe1-Tyrosin(Tyr)3-Octreotid) erzielt in ersten klinischen Studien therapeutische Resultate, die zur weiteren Hoffnung Anlass geben.

Weitere Möglichkeiten bestehen in der Verwendung von  $^{90}\text{Y}$  Lantreotid (v.a. bei medullären Schilddrüsenkarzinomen) und Lutetium-177 [ $^{177}\text{Lu}$ ]DOTA Tyr3 sowie in der Radioembolisation hepatischer Filiae unter Verwendung radionuklid-markierter Somatostatinanaloga.

### 1.3.1.2 Metajodbenzylguanidin (MIBG)

Vor allem zur Lokalisationsdiagnostik neurochromaffiner Tumoren eignen sich radioaktiv markierbare Substanzen, die wie Katecholamine in die Speichervesikel der entsprechenden Gewebe aufgenommen, allerdings nicht weiter durch die Enzyme Katechol-o-methyltransferase (COMT) oder Monoaminoxidase (MAO) („metabolic trapping“) metabolisiert werden (65). In der klinischen Routine wird hierfür das Metajodbenzylguanidin eingesetzt, das entweder mit  $^{123}\text{I}$ (Jod-123) (zur Diagnostik) oder  $^{131}\text{I}$  (heute eher zur Therapie, weniger zur Diagnostik verwendet; langlebige beta( $\beta$ )-Strahler) markiert wird. Der Vorteil von  $^{123}\text{I}$  gegenüber  $^{131}\text{I}$  besteht unter anderem in seiner niedrigeren Strahlenexposition und der qualitativ besseren Bilder. [ $^{131}\text{I}$ ]MIBG ist dagegen die preisgünstigere Substanz und besitzt eine längere Halbwertszeit, so dass auch späte Aufnahmen möglich sind.

Für gewöhnlich wird [ $^{131}\text{I}$ ]MIBG in Aktivitäten von 18.5-37 MBq und [ $^{123}\text{I}$ ]MIBG in Aktivitäten von 185-370 MBq appliziert.

MIBG besitzt strukturelle Ähnlichkeiten zu Noradrenalin. Es wird über einen energieabhängigen Transportmechanismus für Amine (Typ 1) in die Zellen aufgenommen (78). MIBG wird von adrenomedullären Tumoren, von hyperplastischem und gesundem Nebennierenmark aufgenommen. Auch Karzinoide und medulläre Schilddrüsenkarzinome können MIBG anreichern (78, 79).



Obwohl sich die Indikationen für die Octreotid- und die MIBG-Szintigrafie überlappen, gilt die MIBG-Szintigrafie derzeit noch als Methode der ersten Wahl bei funktionell aktiven Phäochromozytomen, Paragangliomen und Neuroblastomen (18, 24, 30, 43, 79, 85, 87). Ergänzen kann es die Diagnostik bei anderen neuroendokrinen Tumoren wie dem Karzinoid, dem medullären Schilddrüsenkarzinom oder funktionell inaktiven Paragangliomen (24). Eine Szintigrafie mit [ $^{123}\text{I}$ ]MIBG kann auch einen Hinweis darauf geben, ob der Tumor bzw. dessen Metastasen einer Therapie mit [ $^{131}\text{I}$ ]MIBG zugänglich sind, das als einziges Radiopharmakon zur Therapie von NET kommerziell erhältlich und entsprechend etabliert ist. Bei Tumoren, die eine starke Akkumulation von [ $^{123}\text{I}$ ]MIBG zeigen, können mit dieser Therapie gute Resultate erzielt werden (79, 80).

### **1.3.1.3 Sestamibi**

[ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]Sestamibi Tetrakis (2-methoxy-2-methylpropanisocyanid) Kupfer (1+)-tetrafluoroborat wird in Nebenschilddrüsengewebe und in funktionsfähigem Schilddrüsengewebe angereichert aber üblicherweise aus normalem Schilddrüsengewebe rascher als aus »pathologischem« Nebenschilddrüsengewebe eliminiert (hyperplastische Nebenschilddrüsen zeigen gewöhnlich einen rascheren »wash-out« als die meisten Adenome). Es wird blutflussabhängig in Mitochondrien gespeichert. In Nebenschilddrüsenadenomen kommt es durch die erhöhte metabolische Aktivität und den vermehrten Mitochondriengehalt der Zellen zur verlängerten Retention von [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]Sestamibi. Auch im normalen Schilddrüsengewebe lässt sich eine Aktivitätsaufnahme von [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]Sestamibi nachweisen, diese ist jedoch zumeist nicht lange anhaltend (51, 77).

Bei der Mibi-Szintigrafie als Double-Phase-Methode wird der, wahrscheinlich wegen einer verminderten/ fehlenden Expression des P-Glykoproteins zu beobachtende, verzögerte Washout des Tracers aus adenomatös verändertem Nebenschilddrüsengewebe ausgenutzt. Diese Eigenschaft ist auch für eine Hyperplasie der Nebenschilddrüsen charakteristisch, hier aber deutlich weniger ausgeprägt, was den Nachweis einer Hyperplasie des Nebenschilddrüsengewebes oft nicht gelingen lässt oder erschwert.

### **1.3.1.4 Weitere nuklearmedizinische Verfahren**

#### **1.3.1.4.1 Radiomarkierte monoklonale Antikörper**

Der Stellenwert des Einsatzes monoklonaler Antikörper zur Detektierung neuroendokriner Tumore ist umstritten. Die wenigen durchgeführten Studien ergaben sehr unterschiedliche Resultate. Im klinischen Alltag finden die Antikörper derzeit keinerlei Verwendung.

#### **1.3.1.4.2 Radiomarkiertes VIP (Vasoaktives Intestinales Peptid)**

Dieses Verfahren basiert auf einer Kreuzreaktion zwischen Somatostatin-Analoga und VIP. Dabei wurde beobachtet, dass sowohl Somatostatin als auch VIP an den Somatostatinrezeptor-Subtyp drei auf Tumorzellen binden können (82,83). VIP ist ein neuroendokriner Mediator, der eine Vielzahl von Funktionen erfüllt. Es wirkt u.a. vasodilatorisch, kann aber auch z.B. Wachstum und Proliferation anregen.

Für die Szintigrafie wird natürliches VIP mit  $^{123}\text{I}$  markiert. Es gab Versuche, anstelle von  $^{123}\text{I}$  das wesentlich kostengünstigere  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  zu verwenden.

Studien ergaben eine Sensitivität von über 80% für  $^{123}\text{I}$ VIP sowohl für den Primärtumor als auch für den Nachweis bei Metastasen neuroendokriner Tumoren. Im Rahmen dieser Untersuchungen stellten sich VIP und  $^{111}\text{In}$ Pentretotid bei der Darstellung von Insulinomen und VIPomen als gleichwertig heraus. Hierbei übertrafen sie auch die Sensitivität der Computertomografie. Bei Phäochromozytomen, Glukagonomen, Gastrinomen und unklassifizierten neuroendokrinen Tumoren zeigte sich das  $^{111}\text{In}$ Pentretotid dem  $^{123}\text{I}$ VIP allerdings überlegen. Medulläre Schilddrüsenkarzinome wurden mit einer Sensitivität von 5% nur äußerst schlecht dargestellt (82). Empfohlen wird daher von einigen Autoren, bei neuroendokrinen Tumoren, die Sstr zwei, drei und fünf auf ihrer Zelloberfläche ausbilden, eine Szintigrafie mit einem Cocktail aus beiden Tracern durchzuführen (83).

### **1.3.2 Positronen emittierende Tracer**

Die Positronenemissionstomografie (PET) wird eingesetzt bei einer Vielzahl von Indikationen, z.B. zum Tumorstaging, zur Differenzierung zwischen Narben- und Resttumorgewebe, bei vermuteten Rezidiven und zur Verlaufskontrolle unter Therapie (6, 19). Der Vorteil gegenüber den konventionellen nuklearmedizinischen Verfahren liegt v.a. in der höheren räumlichen Auflösung bedingt durch die physikalischen Eigenschaften der Positronenstrahler.

Es existieren hierzu eine Reihe von Radioisotopen. Am weitesten verbreitet im klinischen Gebrauch ist allerdings weiterhin die  $^{18}\text{F}$ Fluordesoxyglukose ( $^{18}\text{F}$ FDG; 2-Fluor-2-Desoxy-D-Glukose; Halbwertszeit 110 Minuten).  $^{18}\text{F}$ FDG gelangt über Glukosetransporter in die Zellen und wird dort phosphoryliert zu Fluordeoxyglukose-6-Phosphat. Anschließend erfolgt keine weitere wesentliche Metabolisierung. Tumorzellen reichern vermehrt Glukose an, was auf eine erhöhte Anzahl an transmembranösen Glukosetransportern sowie auf eine vermehrte Aktivität der Enzyme Hexokinase und Phosphofruktokinase zurückzuführen ist. Beide sind Enzyme der Glykolyse, also der Verstoffwechselung von Glukose (7, 54). Verschiedene

Tumoren wurden hinsichtlich ihres Glukosemetabolismus und ihrer Glukosetransportkapazität untersucht. Ein erhöhter Glukoseumsatz konnte bei einer Reihe von Neoplasien nachgewiesen werden. Aufgrund dieser Tatsache lassen sich mittels [ $^{18}\text{F}$ ]FDG maligne von benignen Zellen unterscheiden.

Die applizierte FDG-Aktivität liegt in der Regel zwischen 350 und 750 MBq. Die Patienten sollten für die Untersuchung nüchtern sein (mindestens vier Stunden Nahrungskarenz), um den physiologischen Glukoseumsatz zu reduzieren, den Blut-Insulinspiegel zu normalisieren sowie die Aufnahme von FDG in Organen wie z.B. dem Herz, zu reduzieren (47).

Wenn der Uptake des Tracers über dem des umliegenden Gewebes liegt, kann man einen Tumor lokalisieren.

Mit FDG erfolgt also eine Darstellung der metabolischen Aktivität bestimmter Tumorherde. Allerdings sind neuroendokrine Tumoren in der Mehrzahl der Fälle hoch differenziert und besitzen eine geringe Wachstumsgeschwindigkeit und somit eine metabolische Aktivität, die unter derjenigen vieler aggressiverer, undifferenzierter Tumoren liegt.

Der Vorteil der Positronenemissionstomografie ist eine verhältnismäßig hohe Sensitivität bei einer guten räumlichen Auflösung (19, 54). Außerdem können, wie bei allen nuklearmedizinischen Methoden, Aufnahmen vom gesamten Körper durchgeführt werden ohne Erhöhung der Strahlenexposition.

Neben der Fluordesoxyglukose werden für die PET-Untersuchung auch andere Radioisotope verwendet, die bislang vornehmlich unter Studienbedingungen eingesetzt werden. Das 5-Hydroxytryptophan wird physiologisch in Karzinoidzellen und anderen NET zu 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) verstoffwechselt. Wird es mit Kohlenstoff-11 ( $^{11}\text{C}$ ) markiert, kann man es wie [ $^{18}\text{F}$ ]FDG als Tracer für die Positronen-Emissions-Tomografie verwenden.

$^{11}\text{C}$ -5-Hydroxytryptophan wird in Serotonin produzierenden Zellen angereichert. Es zeigte sich in Studien überlegen im Rahmen der Diagnostik von gastroenteropankreatischen Tumoren, verglichen z.B. mit der konventionellen Computertomografie (52), sowie bei der Kontrolle eines Therapieerfolges. Ein Nachteil dagegen besteht in der kurzen Halbwertszeit, die Verwendung ist deshalb an PET-Zentren gebunden.

Ein neueres Radioisotop ist das [ $^{18}\text{F}$ ]Fluor-L-DOPA. Es bedient sich der Fähigkeit des diffusen neuroendokrinen Systems, Aminosäuren in die Zelle aufzunehmen und sie durch Decarboxylierung in biogene Amine zu überführen, die dann wiederum in speziellen Vesikeln gespeichert werden. Bei NET wird häufig u.a. eine erhöhte Aktivität der für diesen Syntheseschritt notwendigen L-DOPA Decarboxylase gefunden, die als Substrat das L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (L-DOPA) verwendet. Das [ $^{18}\text{F}$ ]Fluor-DOPA zeigte in Studien eine hohe Sensitivität und Spezifität bezüglich neuroendokriner Tumore (4, 26).

**Tabelle 1:** PET-Radiotracer bei neuroendokrinen Tumoren (Auswahl)

<b>Radiotracer</b>	<b>Funktionsprinzip</b>	<b>HWZ der Isotope (Minuten)</b>
<sup>18</sup> FDG	Zellulärer Metabolismus	110
[ <sup>18</sup> F]Fluordopamin	Katecholamin-Uptake und Speicherung	110
[ <sup>11</sup> C]5-Hydroxytryptophan	Uptake neutraler Aminosäuren, Decarboxylierung, Speicherung	20

**HWZ:** Halbwertszeit

## **1.4 Kiel(Ki)-67**

Ki-67 ist ein nukleäres Antigen, das in Zellen in der späten G1, S, G2 und M Phase exprimiert wird, nicht aber in der G0-Phase. Es eignet sich daher, die Proliferationsaktivität eines Tumors zu bestimmen. MIB-1 ist ein monoklonaler Antikörper, der zur Detektion von Ki-67 verwendet wird. Stark proliferierende Gewebe zeigen einen hohen Ki-67 Index, z.B. Keimzentren von reaktiven Lymphfollikeln. Eine erhöhte Proliferationsaktivität ist oft mit einem geringen Differenzierungsgrad und damit einer ungünstigen Prognose assoziiert, z.B. beim Mamma-Karzinom. Der Ki-67 Index ist ein Prognoseindikator bei zahlreichen malignen Tumoren und hilft bei der Unterscheidung zwischen benignen und malignen Neoplasien.

## **1.5 Zielsetzung der Arbeit**

Bei neuroendokrinen Tumoren besteht die einzige kurative Therapieoption in der chirurgischen Resektion sämtlicher Tumorherde. Chemotherapie und externe Strahlentherapie werden (wenn überhaupt) nur mit palliativer Zielsetzung eingesetzt. In Anbetracht der Tatsache, dass zahlreiche dieser Tumoren durch eine Hormonhypersekretion erhebliche klinische Folgen verursachen, andererseits auch bei nicht vorhandener Kurabilität nur einen langsamen Progress zeigen, können auch palliative chirurgische Resektionen indiziert sein. Da die NET häufig multilokulär bzw. metastasierend auftreten und Einzelherde nur wenige Millimeter groß sein können, kommt der sensitiven Lokalisationsdiagnostik eine entscheidende Rolle zu.

Konventionelle nuklearmedizinische Verfahren ( $[^{123}\text{I}]\text{MIBG}$ - und  $[^{111}\text{In}]\text{Pentreoide}$ -Szintigrafie) haben sich hier bereits als empfindliche ganzkörperdiagnostische Verfahren für NET neuroektodermalen Ursprungs etabliert. Ihre Sensitivität übersteigt häufig 90%. Die vornehmlich an der Morphe orientierten Lokalisationsverfahren (Computertomografie(CT), Magnetresonanztomografie (MRT), bei den gastroenteropankreatischen Tumoren auch die Endosonografie) sind zwar bezüglich ihrer Sensitivität den genannten nuklearmedizinischen Verfahren nicht selten unterlegen, jedoch wegen ihrer besseren Darstellung der anatomischen Verhältnisse (besonders vor geplanten operativen Eingriffen) als komplementär anzusehen. Für die Lokalisationsdiagnostik der Nebenschilddrüsentumoren hat sich die  $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{Sestamibi}$ -Szintigrafie durchgesetzt, wobei die Sensitivität von ca. 85% (einschließlich der Option zur Erfassung dystoper Nebenschilddrüsentumoren) zwar vielen anderen bildgebenden Verfahren überlegen ist, die Entwicklung spezifischerer Radiopharmaka aber wünschenswert erscheint.

Die Positronenemissionstomografie erweist sich als vielversprechende nuklearmedizinische Methode bei der Lokalisations- und Ausbreitungsdiagnostik zahlreicher Malignome. Ein entscheidender Grund hierfür ist, dass das Auflösungsvermögen wegen der physikalischen Eigenschaften der PET-Technik der konventionellen nuklearmedizinischen Gammakamera-Diagnostik überlegen ist und im Bereich von 0,5 cm liegt. Der seit verhältnismäßig kurzer Zeit erst verfügbare kombinierte PET/CT-Scanner ermöglicht darüber hinaus die nahezu zeitgleiche Akquisition funktioneller und morphologischer Datensätze, so dass eine genauere anatomische Zuordnung der Speicherherde möglich wird. Gleichzeitig wird die Spezifität erhöht und es besteht die Möglichkeit zur Detektion nichtspeichernder Tumorherde.

Die Ergebnisse der wenigen bisher veröffentlichten Pilotstudien mit zumeist geringen Fallzahlen sprechen dafür, dass das bislang am meisten verbreitete PET-Radiopharmakon  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  z.T. komplementäre Befunde zu den etablierten szintigrafischen Verfahren liefert, diese aber nicht ersetzen kann. Dies verwundert insofern nicht, als bekannt ist, dass häufig hochdifferenzierte Tumoren (um die es sich bei den NET zumeist handelt) nur eine relativ schwache Glukoseutilisation aufweisen. Eine weitere Verbesserung der Diagnostik ist hier von den derzeit noch im Erprobungsstadium befindlichen PET-Radiopharmaka (beispielsweise  $^{68}\text{Ga}$  Gallium-DOTA-D-Phe1-Tyr3-Octreotid oder  $[^{18}\text{F}]\text{Fluordopa}$ ) zu erhoffen, welche die für NET spezifischen Anreicherungsmechanismen besitzen. Dennoch ist bislang auch für  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  noch nicht an hinreichend großen Fallzahlen geklärt, ob und in welchen Fällen der Einsatz bei extrathyreoidalen NET sinnvoll ist. Studien zur Wertigkeit der kombinierten  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -PET/CT bei NET wurden bislang nicht publiziert. Eine denkbare

Anwendung läge beispielsweise darin, dass die [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-PET eine Berechtigung insbesondere bei der Lokalisationsdiagnostik von weniger differenzierten („high grade“) NET besitzt oder bei metastasierten Phäochromozytomen und Paragangliomen sinnvoll ist, um radionuklidtherapeutisch nicht erreichbare Tumorherde zu selektionieren bzw. Hinweise auf ein biologisch heterogenes Verhalten verschiedener Metastasen zu erhalten.

Da das Universitätsklinikum Essen als traditionelles Zentrum relativ viele Patienten mit diesen ansonsten seltenen Tumorentitäten interdisziplinär betreut, liegt es nahe, hier eine Studie zum Zwecke der Optimierung der diagnostischen und therapeutischen Strategien durchzuführen. Ziel der Dissertation ist es, die Wertigkeit der PET sowie der PET/CT mit [ $^{18}\text{F}$ ]FDG in der Ausbreitungsdiagnostik von extrathyreoidalen NET retrospektiv an allen Patienten auszuwerten, bei denen seit 05/98 (Zeitpunkt der Inbetriebnahme des neuen Positronenemissionstomographen Exact HR+) eine entsprechende Untersuchung durchgeführt wurde und zusätzlich zeitnah durchgeführte Szintigrafien mit den etablierten Radiopharmaka erfolgt waren. Speziell soll (Patienten- und Läsionen-basiert) die Sensitivität und Spezifität der [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-PET mit anderen bildgebenden Methoden (insbesondere mit den o.g. etablierten szintigrafischen Verfahren) verglichen und der zusätzliche klinische Impact der kombinierten PET/CT-Akquisition ermittelt werden. Darüber hinaus soll die Darstellbarkeit der NET-Herde mit [ $^{18}\text{F}$ ]FDG sowie den spezifischeren Radiopharmaka ([ $^{123}\text{I}$ ]MIBG, [ $^{111}\text{In}$ ]Pentretotid, [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]Sestamibi) mit der Tumorentität, dem histologischen Subtyp, dem Verlauf bzw. der Tumoraggressivität und den biochemischen Eigenschaften (sekretorische Marker) korreliert werden.

## **2. Methodik**

Die untersuchte Patientengruppe dieser retrospektiven Studie umfasste 78 Patienten (40 Männer, 38 Frauen im Alter von 14 bis 89 Jahren, im Mittel 51,6 Jahre; s. Abb. 1) mit 81 Untersuchungen, die im Zeitraum vom 11.05.1998 bis zum 18.05.2004 zu einer FDG-PET- oder einer FDG-PET/CT-Untersuchung mit begründetem Verdacht auf einen neuroendokrinen Tumor bzw. bereits bekanntem NET (vor Therapie oder nach bereits erfolgter therapeutischer Intervention) überwiesen wurden. Einschlusskriterium war zudem, dass zeitnah eine zusätzliche Untersuchung mit einem etablierten szintigrafischen Lokalisationsverfahren ([ $^{123}\text{I}$ ]MIBG-, [ $^{111}\text{In}$ ]Pentretotid-, [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]Sestamibiszintigrafie) durchgeführt wurde. Als zeitnah wurde ein Zeitraum von 4 Wochen im Abstand zur PET bzw. PET/CT-Untersuchung definiert, ohne dass zwischenzeitlich eine therapeutische Intervention stattgefunden hatte.

Die Patienten drei, 37 und 51 wurden zweimal im Hinblick auf jeweils zwei verschiedene Untersuchungszeitpunkte erfaßt, da zwischen den Auswertungen therapeutische Interventionen durchgeführt worden waren oder jeweils unterschiedliche Tumorherde vorlagen: Patient drei wurde bei der FDG-PET zweimal gewertet (Z.n. NSD-Adenom; Gastrinom aktuell vorhanden), die Patienten 37 und 51 wurden sowohl mit einer FDG-PET- als auch mit einer FDG-PET/CT-Untersuchung einbezogen (Tumorprogress im Verlauf ohne zwischenzeitliche therapeutische Intervention).

Zehn Patienten mit vorausgegangen therapeutischen Interventionen aufgrund histologisch gesicherter NET waren zum Untersuchungszeitpunkt, wie sich später aufgrund der ergänzenden Diagnostik bzw. der Verlaufsbeobachtung herausstellte, tumorfrei. Diese Patienten wurden wie die Patienten, bei denen ein NET bei begründetem Verdacht ausgeschlossen werden konnte (n=6), als Negativkontrollen einbezogen. Zwei weitere Patienten wurden hier in die negative Kontrollgruppe inkludiert (Pat. 15: Nebennieren-Raumforderung, V.a. Phäochromozytom, histologisch Nebennierenrinden-Adenom; Pat. 31: Diagnostik zum Ausschluss Nebennierentumor/Phäochromozytom, anschließend prophylaktische Adrenalectomie wegen RET Proto-Onkogen). Einige Patienten wurden, wenn es die Verdachtsdiagnose oder die Befunde zuließen, in mehr als einer Gruppe als Negativkontrolle berücksichtigt.

Die Patienten 40 und 41 wurden nachträglich aus der Studie ausgeschlossen, weil zum Untersuchungszeitpunkt ein Zweittumor vorhanden (Patient 40: Schweißdrüsenkarzinom; Patient 41: kolorektales Karzinom) und daher keine genaue artdiagnostische Einordnung der verschiedenen detektierten Tumorherde möglich war.

Gemäß der jeweils vorliegenden oder vermuteten NET-Entität erhielten 45 Patienten zusätzlich zu der PET- bzw. PET/CT-Untersuchung eine Szintigrafie mit [<sup>111</sup>In]Pentretotid, 22 eine [<sup>111</sup>In]Pentretotid - kombiniert mit einer [<sup>123</sup>I]MIBG-Szintigrafie, drei eine [<sup>111</sup>In]Pentretotid -Szintigrafie sowie darüber hinaus eine Untersuchung mit [<sup>99m</sup>Tc]Sestamibi. Sieben Patienten bekamen eine alleinige [<sup>123</sup>I]MIBG- Szintigrafie, vier Patienten erhielten neben der PET- bzw. der PET/CT-Untersuchung eine alleinige Sestamibi-Szintigrafie (s. Tabelle 2).

Die Befunde der nuklearmedizinischen Untersuchungsmethoden wurden zusätzlich korreliert mit dem Vorhandensein erhöhter Tumormarker sowie dem Proliferationsmarker MIB-1.

**Tabelle 2 : Häufigkeit von Kombinationen der einzelnen Verfahren (81 Untersuchungen)**

FDG-PET+Octreotid-Sz.	45
FDG-PET+Octreotid-Sz.+MIBG-Sz.	22
FDG-PET+MIBG-Sz.	07
FDG-PET+ Sestamibi-Sz.	04
FDG-PET+ Octreotid-Sz.+Sestamibi-Sz.	03

Die Gruppeneinteilung der Patienten erfolgte in Anlehnung an die Klassifikation der WHO (s. Tabelle 3).

**Tabelle 3 : Häufigkeitsverteilung der Tumorentitäten (Anzahl gewertete Patienten mit zum Untersuchungszeitpunkt vorhandenen Tumoren)**

Hypophysentumoren (Gruppe 1)	1
Tumoren der Nebenschilddrüse (Gruppe 2)	6
Phäochromozytome / Paragangliome (Gruppe 3)	15
Endokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes (auch Pankreas) (Gruppe 4)	23
Sonstige endokrine Tumoren (z.B. Karzinoide der Lunge) (Gruppe 5)	5
nicht näher klassifizierbare NET (Gruppe 6)	11
Negativkontrollen	18

Der Patient 3 wurde sowohl der Gruppe zwei (als Negativkontrolle) als auch der Gruppe vier zugeordnet, da zum Untersuchungszeitpunkt sowohl ein Z.n. NSD-Adenom bestand (Negativkontrolle Gruppe zwei) als auch ein Gastrinom aktuell noch vorhanden war (Gruppe vier). Da dieser Patient in zwei unterschiedlichen Zusammenhängen berücksichtigt wurde (Gruppe vier und Negativkontrolle), erhält man rechnerisch n=78 Patienten, obwohl die Summation der Patientenzahlen aus Tabelle 3 insgesamt 79 ergäbe.

In Gruppe drei wurden 15 Patienten mit 16 Untersuchungen gewertet, da Patient 37 zu zwei verschiedenen Zeitpunkten in die Untersuchung einbezogen wurde (Tumorprogress mit neuen Metastasen ohne Therapie im Verlauf). In Gruppe vier wurde Patient 51 zu zwei verschiedenen Zeitpunkten gewertet (daher 23 Patienten mit 24 Untersuchungen), da zum ersten Untersuchungszeitpunkt der intrapankreatische Primärtumor noch vorhanden war, zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung nur noch die Metastasierung. Insgesamt ergeben sich so 81 Untersuchungen bei 78 Patienten.



Bei 32 Patienten wurde eine FDG-PET-Untersuchung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Rahmen des Stagings vor geplanter Operation des Primärtumors oder der Metastasen (n=26), zum Ausschluß weiterer Tumormanifestationen nach Entfernung des Primarius (n=1) oder vor medikamentöser Therapie (n=3) durchgeführt. In zwei Fällen diente sie dem Staging, ohne dass weitere therapeutische Schritte vorgenommen wurden. Bei Patienten mit bereits bekanntem NET wurde die Indikation zum PET im Rahmen der Verlaufskontrolle nach erfolgter Therapie (n=14) oder ohne zwischenzeitliche therapeutische Maßnahmen (n=27) durchgeführt. Bei acht Patienten diente sie zur Tumorsuche bei V.a. NET (z.B. bei erhöhten Tumormarkern, bei typischer Symptomatik o.ä.) (Mehrfachwertung möglich).

## 2.1 FDG-PET Untersuchung

Zur FDG-PET Untersuchung wurde ein hochauflösender PET-Scanner, ECAT EXACT HR+ (Siemens/CTI; Knoxville, TN), verwendet. Das „field-of-view“ (FOV) beträgt 15,5 cm, die maximal mögliche transversale Auflösung betrug 4,6 mm im Zentrum und in einer Entfernung von 10 cm vom Zentrum 5,4 mm. In der Arbeit von Adam et al. sind die wichtigsten physikalisch-technischen Leistungsdaten vom ECAT EXACT HR+ berichtet worden (1).

Dem Patienten wurde nach mindestens 4-stündiger Nahrungskarenz 250-450 MBq [<sup>18</sup>F]FDG intravenös appliziert. Der Blutzuckerspiegel wurde unmittelbar vor dieser Applikation bestimmt und variierte zwischen 65 und 150 mg/dl (Median 96 mg/dl). 60 Minuten nach Injektion des [<sup>18</sup>F]FDG wurden statische Emissionsaufnahmen im 3D-Modus und für die Schwächungskorrektur Transmissionsaufnahmen im 2D-Modus akquiriert. Insgesamt wurden vier bis acht Bettpositionen gefahren. Die Gesamtdauer pro Bettposition betrug für die Emission 5 min und für die dazugehörige Transmission 2 min. Die Transmission erfolgte mit rotierenden <sup>68</sup>Ge(Germanium-68)/<sup>68</sup>Ga(Gallium-68)-Stabquellen. Die im Ganzkörperprotokoll gewählten Rekonstruktionsparameter sind etabliert und waren wie folgt: iterative Rekonstruktion mit 2 Iterationen und 8 Subsets, FORE und AW-OSEM, Bildmatrix 128 x 128, modell-basierende Streustrahlungskorrektur und Totzeitkorrektur sowie 6.0 mm Gauss-Filter zwecks Glättung. Die effektive im rekonstruierten Bild vorhandene transversale Auflösung betrug etwa 9 mm.

Bei den detektierten Läsionen (bei mehr als 4 Läsionen nur 1-3 repräsentative Herde, falls vorhanden stets der Primarius) wurde der „standardized uptake value“ (SUV) bestimmt. Der SUV basiert auf der relativen Aktivitätskonzentration in einer Läsion bezogen auf die

injizierte Aktivität und das Körpergewicht. Dazu wurde bei Läsionen in der coronaren Schnittbildserie über einer Region mit maximaler fokaler FDG-Aufnahme, bei der man einen tumorösen Ursprung vermutete, eine zirkuläre „region-of-interest“ (ROI) plazierte. Danach wurde der durchschnittliche und maximale SUV bestimmt (mean/max. SUV). Eine Recovery-Korrektur wurde bei den untersuchten Läsionen nicht durchgeführt, weil die Durchmesser der qualitativ untersuchten Läsionen größer als 2,5 cm waren (27).

## 2.2 FDG-PET/CT

Verwendet wurde der kombinierte PET/CT- Tomograf „biograph™“ (Siemens Medical Solutions, Hoffman Estates, IL), der mit einer Zweizeiler- Spiral-CT (Somatom Emotion; Siemens AG, Medical Solutions, Erlangen) und einem „full-ring“ PET-Tomografen ausgestattet ist (PET-Komponente entspricht technisch dem o.g. Exact HR+-Scanner). Eine Stunde nach der Applikation von 330-408 MBq FDG wurden PET Aufnahmen durchgeführt (3D Modus, gewichtsadaptiert, 3-6 min/Bettposition für vier bis acht sich axial überlappende Bettpositionen). Zur Schwächungskorrektur der Emissionsdaten wurden die CT-Daten verwendet. Die Bildrekonstruktion der korrigierten Emissionsdaten erfolgte mittels Fourier-Transformation (A WOSEM, 2 Iterationen, 8 Subsets, 5 mm Gauss-Filter).

Die CT-Bilder wurden akquiriert mit 130 mAs (Milli-Amperesekunden), 130 kV (Kilo-Volt), einer Schichtdicke von 5 mm and einem Tischvorschub von 8 mm pro Rotation mit einer Rotationszeit von 800 ms. Bei allen Patienten wurde intravenös und/oder peroral Kontrastmittel verabreicht. Außerdem wurde ein standardisiertes Atemprotokoll verwendet. Akquisition und Bildfusion der PET- und CT-Daten erfolgte mit PET/CT-spezifischer Software (*syngo*®).

## 2.3 Octreo-Scan

Vier, 24 und 48 h nach der intravenösen Applikation von 110-200 MBq [<sup>111</sup>In]Pentretid (OctreoScan™, Mallinckrodt) erhielten alle Patienten einen planaren Ganzkörperscan in anteriorer und posteriorer Ansicht, für den eine 2-Kopf-Ganzkörperkamera verwendet wurde (Bodyscan, Siemens, 10 cm/min), die mit einem Mittelenergie-Kollimator ausgestattet war. Die Daten-Akquisition erfolgte in einem „dual window setting“ (172 und 247 keV, Fensterbreite 15%). Von relevanten Regionen wurden zusätzlich SPECT-Aufnahmen (single-photon emission computed tomography) angefertigt, aus denen koronare, sagittale und transversale Schnitte rekonstruiert wurden. Dafür verwendete man eine Drei-Kopf-Kamera (Multispect 3, Siemens). Akquiriert wurden 31 Projektionen, jede davon 40 Sekunden dauernd, über eine 360°-Rotation in einer 128x128 Matrix. Die Rekonstruktion erfolgte mittels

einer gefilterten Rückprojektion, wobei ein Shepp-Logan Filter mit einer „Cut-of-Frequenz“ von 0,55 und eine Schwächungskorrektur zur Anwendung kamen.

## **2.4 MIBG-Szintigrafie**

Den Patienten wurden 200 MBq  $^{123}\text{I}$  intravenös verabreicht. Nach vier, 24 und 48 h wurden planare Ganzkörperaufnahmen durchgeführt (Bodyscan, Siemens, 10 cm/min). Verwendet wurde hierzu ein Niederenergiekollimator und eine Matrix von 256 x 256. Im Anschluß an die vier Stunden und die 24 h Aufnahme erfolgten SPECT-Aufnahmen (Multispect 3, Siemens).

## **2.5 Nebenschilddrüsen-Szintigrafie**

Den Patienten wurden 500 MBq  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  Sestamibi intravenös appliziert. Nach fünf, 15 und 60 Minuten sowie nach vier Stunden wurden planare Aufnahmen der Hals-/Thorax-Region in Rückenlage von ventral akquiriert (128er Matrix, Akquisitionszeit je 5 Minuten). Nach einer Stunde wurde zusätzlich eine SPECT-Aufnahme dieser Region durchgeführt (64er Matrix, 3° Winkelschritte mit einer Akquisitionszeit von 25 Sekunden pro Schritt, d.h. bei einer 3-Kopf-SPECT-Kamera resultiert eine Aufnahmedauer von ungefähr 20 Minuten). Anschließend wurde (nach Washout der  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  Mibi-Aktivität) eine Schilddrüsen-szintigrafie 10 Minuten nach intravenöser Injektion von 100 MBq  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  Pertechetat an derselben Kamera durchgeführt. Der letzte Schritt bestand in einer Ultraschalluntersuchung des Halses mit einem hochauflösenden Schallkopf (ggf. inklusive Farbdopplersonografie).

Alle Untersuchungen wurden von einem erfahrenen Nuklearmediziner befundet, der von den jeweiligen patientenbezogenen Basisdaten oder der definitiven Diagnose keine Kenntnisse hatte. Fokale Tracer-Anreicherungen, die die normale Tracer-Akkumulation der entsprechenden Region überschritt, wurden als pathologisch gewertet.

## **2.6 Goldstandard**

Ob ein Herd als maligne oder nicht-maligne zu werten sei, erfolgte anhand der Gesamtheit der bildgebenden Diagnostik, die zeitnah durchgeführt wurde.

Die Sicherung der Diagnose geschah mittels des Verlaufes über mindestens 6 Monate sowie der Tumormarker (biochemische Sekretionsprodukte) in 27 Fällen und über eine histologische Befundsicherung in 52 Fällen. Der Primarius war zum Untersuchungszeitpunkt bei 49 Patienten noch vorhanden.

Eine Regression ohne zwischenzeitliche systemische Therapie wurde als Indiz für Benignität gewertet, sofern keine histologische Befundsicherung erfolgen konnte. Eine Befundprogression in den Folgeuntersuchungen wurde als maligne gedeutet.

## **2.7 Statistische Analyse**

Die Patienten wurden in die oben genannten sechs Gruppen (siehe Tabelle 3) aufgeteilt. Die Negativkontrollen wurden in die jeweils passende Gruppe einbezogen.

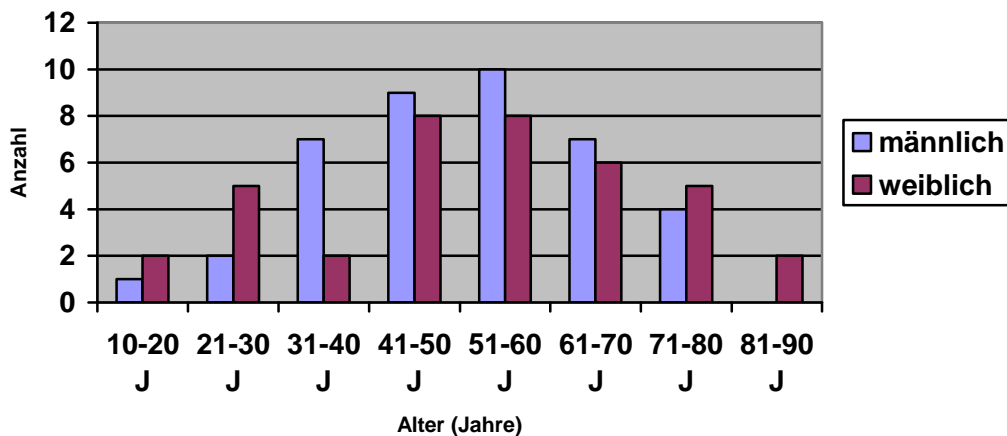
Wurde bei einer Untersuchung zwar der Primarius dargestellt, die Metastasen aber nicht (oder umgekehrt), wurde der Patient sowohl als richtig positiv, als auch als falsch negativ gewertet. In den wenigen Fällen, in denen zwei oder mehrere Primarien vorhanden waren (n=3; NSD-Adenom mit zusätzlichem Gastrinom, Gastrinom und Insulinom intrapancreatisch aber in unterschiedlichen Lokalisationen, Phäochromozytom beidseits), wurde der Patient nur als richtig positiv beurteilt, wenn alle Primarien zur Darstellung kamen (ansonsten Wertung als falsch negativ).

Für jede der sechs Gruppen wurden die Sensitivität („richtig positiv“ / („richtig positiv“ + „falsch negativ“)), die Spezifität („richtig negativ“ / („richtig negativ“ + „falsch positiv“)), der positive prädiktive Wert (PPW) („richtig positiv“ / („richtig positiv“ + „falsch positiv“)) sowie der negative prädiktive Wert (NPW) („richtig negativ“ / („richtig negativ“ + „falsch negativ“)) bestimmt. Desweiteren wurde eine etwaige Korrelation zwischen dem max. SUV und MIB-1 bestimmt.

## **3. Ergebnisse**

In die vorliegende Untersuchung wurden 78 Patienten mit einem Alter von 14 bis 89 Jahren einbezogen. Die umfangreichste Patientengruppe befand sich im Alter zwischen 51 und 60 Jahren (18 Patienten), gefolgt von den 41- bis 50-jährigen (17 Patienten). Die Geschlechterverteilung zeigte ein minimales Übergewicht des männlichen Geschlechts bei 40 eingeschlossenen Männern und 38 eingeschlossenen Frauen (51,3 % Männer; 48,7 % Frauen). Eine graphische Darstellung der Alters- und Geschlechtsverteilung findet sich unter Abbildung 1.

**Abbildung 1:** Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten



Bei den 78 eingeschlossenen Patienten (81 Untersuchungen) ergaben sich mehr als 382 Läsionen, die entweder mit den nuklearmedizinischen Verfahren oder der radiologischen Bildgebung detektiert wurden. Davon entfielen fünf Läsionen auf die NSD-Tumoren, 103 auf die adrenergen, mindestens 143 auf die gastro-enteropankreatischen, mehr als 60 auf die sonstigen und mehr als 71 auf die nicht-klassifizierbaren NET.

### 3.1 Hypophysen-Tumoren

Nur ein Patient mit einem neuroendokrinen Hypophysentumor erfüllte in diesem Zeitraum die Einschlusskriterien. Dabei handelte es sich um eine Patientin mit einem TSHom. Sowohl die [ $^{111}\text{In}$ ]Pentretid-Szintigrafie als auch die [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-PET stellten beide den Tumor gleichermaßen dar (PET max. SUV 5,5). Eine MRT-Untersuchung zeigte ein Makroadenom der Hypophyse mit Ausbreitung nach infra- und parasellär. Der im Blut gemessene TSH-Spiegel betrug 23,7 mU/l (Referenz: 0,3-4). Es erfolgte in der darauffolgenden Zeit keine chirurgische Intervention.

Beide nuklearmedizinischen Verfahren erwiesen sich in diesem Fall als gleichwertig.

### 3.2 NSD-Tumoren

Diese Gruppe bestand aus sechs Patienten und einer Negativkontrolle.

Für Patient 35 war keine Befundsicherung im Verlauf möglich. Weder die Mibi-Szintigrafie noch die PET stellten ein Rezidiv des bekannten neuroendokrinen NSD-Karzinoms fest. Da aber der gemessene Parathormon-Wert (PTH) deutlich erhöht war, wurden die Untersuchungen bei diesem Patienten beide als „falsch negativ“ gewertet.

Die [<sup>18</sup>F]FDG-PET-Untersuchung ließ in drei von fünf Fällen den Primarius erkennen (60%), bei zwei Patienten (43 und 55) zeigte sie allerdings multiple ossäre Herde, die in Unkenntnis der Dignität des parathyreoidalen Herdes als vorhandene Metastasierung hätten fehlgedeutet werden können (Patient 43: <5 unspezifische Läsionen in den Rippen; Patient 55: ca. 17 Herde im gesamten Skelett mit max. SUV bis 7,1). Dies wurde in beiden Fällen als „falsch positiv“ gewertet, da es sich jeweils um einen benignen Prozeß in der NSD (Adenom) handelte und die Knochenbefunde Veränderungen aufgrund der erhöhten Parathormonausschüttung darstellten („braune Tumoren“). Die PET war das einzige nuklearmedizinische Verfahren, das in diesem Patientenkollektiv „falsch positive“ Ergebnisse zeigte. Nur bei einem Patienten lieferte sowohl die Computertomografie als auch die Magnetresonanztomografie ebenfalls einen „falsch positiven“ Befund, da auch hier multiple metastasensuspekte ossäre Läsionen beschrieben wurden (lediglich die Beckenregion wurde untersucht, so dass keine Beurteilung hinsichtlich der cervikalen Adenom-Lokalisation möglich war). Die Sonografie war in der Lage, das Adenom zu lokalisieren. Die Sensitivität der PET betrug in unserer Untersuchung 50%, die Spezifität 33,3%, der positive prädiktive Wert (PPW) 60% und der negative prädiktive Wert (NPW) 25%.

Die Mibi-Szintigrafie war der PET in dieser Gruppe leicht überlegen. Sie konnte in drei von vier Fällen (75%) einen Primärtumor darstellen. Da sie im Gegensatz zur PET keinen „falsch positiven“ Befund lieferte, wurde die Spezifität und der positive prädiktive Wert mit 100% angegeben. Auch die Sensitivität mit 60% und der negative prädiktive Wert mit 33,3% übertrafen die FDG-PET. Beide identifizierten in drei Fällen den Tumor richtig. Bei den Patienten 24 und 35 waren sowohl die Mibi-Szintigrafie als auch die PET negativ (24: MEN 2a, NSD-Adenom; 35: Rezidiv eines neuroendokrinen NSD-Karzinoms).

In einem weiteren Fall (Patient 55) konnte die Mibi-Szintigrafie einen Primärtumor lokalisieren, in der PET wurden nur die metabolischen Knochenveränderungen dargestellt. Auch die radiologische Bildgebung vermochte hier keinen NSD-Prozess darzustellen. In der CT war zwar ein Herd am linken Schilddrüsen-Unterpole sichtbar, allerdings kein tumortypisches Kontrastmittel-Enhancement (gewertet als „falsch negativ“).

PET und Mibi-Szintigrafie waren in unserem Patientenkollektiv in 66,7% gleichwertig (4 von 6). Bei den übrigen zwei Patienten (33,3%) stellte sich die Mibi als das deutlich überlegene Verfahren dar (Patienten 43 und 55).

Eine Octreotid-Szintigrafie wurde nur bei zwei Patienten mit einem vorhandenen NSD-Tumor durchgeführt sowie bei der Negativkontrolle. Sie stellte in einem von zwei Fällen einen vorhandenen Primärtumor dar (50%). Die Auswertung ergab einen „richtig positiven“ und einen „falsch negativen“ Befund. Da auch bei diesem Verfahren kein „falsch positiver“

Befund gesehen wurde, ergab sich sowohl für die Spezifität als auch für den positiven prädiktiven Wert 100%. Bezüglich des negativen prädiktiven Wertes (33,3%) erschien sie der Mibi-Szintigrafie gleichwertig und der PET (25%) überlegen. Bezüglich der Sensitivität war sie mit 50% der PET gleichwertig und der Mibi-Szintigrafie unterlegen (PET: 50%; Mibi: 60%). Der Octreo-Scan war der PET unterlegen oder beide Verfahren waren bestenfalls gleichwertig.

In einigen Fällen wurde zeitnah auch eine morphologisch orientierte Diagnostik durchgeführt. In vier von fünf Fällen (80%) wurde eine tumoröse Raumforderung lokalisiert. Allerdings fand sich wie oben erwähnt ein „falsch positiver“ Befund (CT-Becken und MRT-Becken). Errechnet wurden eine Sensitivität und ein positiver prädiktiver Wert von jeweils 80%. Aufgrund fehlender Negativkontrolle (hier keine zusätzliche Untersuchung) wurde auf die Spezifität und den negativen prädiktiven Wert verzichtet.

In vier von fünf Fällen (80%) waren PET und radiologische Diagnostik gleichwertig (in einem Fall beide „falsch positiv“). Bei Patient 24 war die durchgeführte Sonografie den anderen Verfahren deutlich überlegen (Mibi-Szintigrafie und PET beide „falsch negativ“). Auch eine Schädel-/Hals-Computertomografie erbrachte keinen pathologischen Befund. Die Sonografie war der „falsch negativen“ Mibi bei dem Patienten mit einem NSD-Adenom im Rahmen einer MEN 2a überlegen. Bei einem Patienten mit einem Rezidiv eines neuroendokrinen Karzinoms war die Mibi-Szintigrafie allerdings überlegen (BG zeigt zwar einen Rundherd aber ohne Kontrastmittel-Enhancement).

Die PET stellte in sechs Untersuchungen drei Läsionen dar (0,5 pro durchgeführter Untersuchung). Die Octreotid-Szintigrafie zeigte eine Läsion in zwei Untersuchungen (0,5 Läsionen pro durchgeführter Untersuchung). Die meisten Herde wurden in der Mibi-Szintigrafie und mittels Sonografie dargestellt (vier Läsionen in fünf Untersuchungen -> 0,8 pro durchgeführter Untersuchung). Mibi-Szintigrafie und Sonografie sind hinsichtlich der Anzahl der dargestellten Läsionen pro Untersuchung somit etwa gleichwertig.

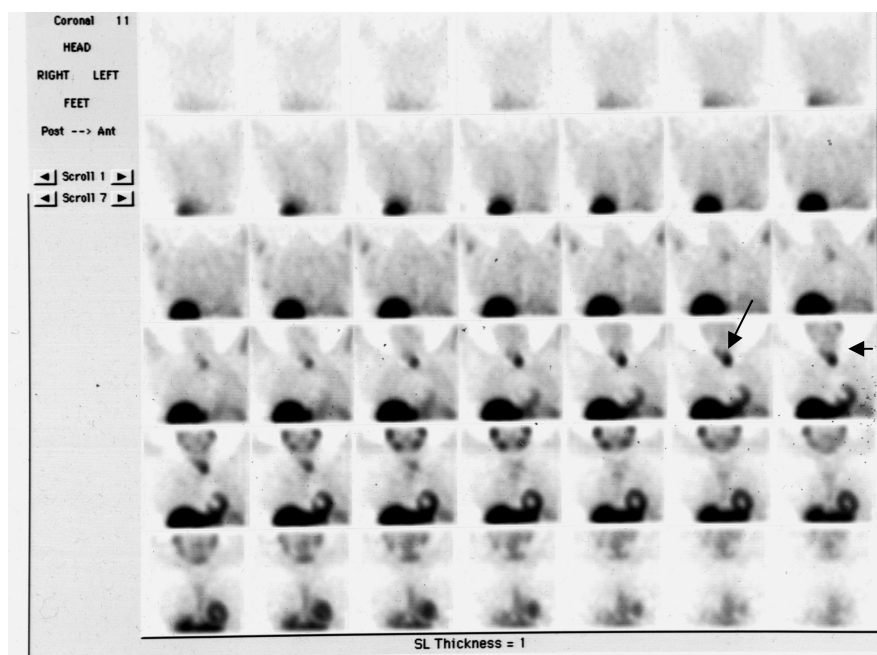
**Abbildungen 2-6:** Patientin mit NSD-Adenom links kaudal und multiplen braunen Tumoren



**Abbildung 2: Mibi-Szintigrafie:** links 5 min p.i.; rechts 15 min p.i., hier findet sich eine Mehranreicherung am linken kaudalen Schilddrüsenpol (→), die dem NSD-Adenom entspricht.

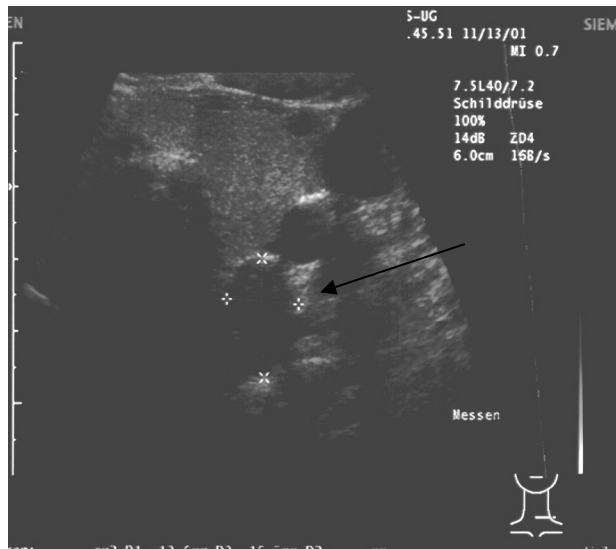


**Abbildung 3:** Mibi 1h p.i.

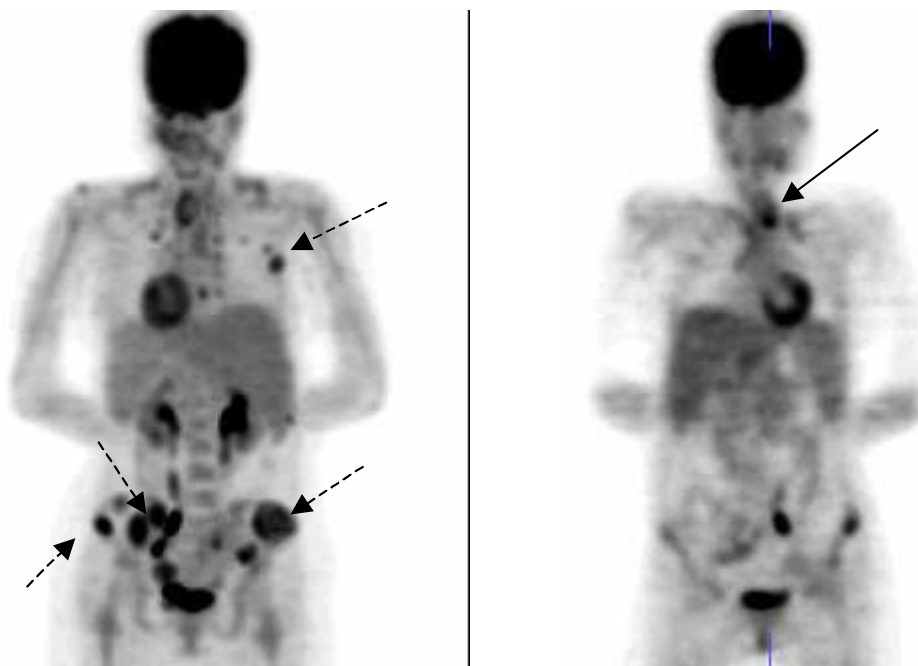


**Abbildung 4:** Mibi koronar





**Abbildung 5: Sonografie des Halses** -> Gezeigt wird hier ein transversaler Schnitt durch den unteren Halsbereich links. Dorsal der kaudalen Schilddrüse anliegend findet sich ein umschriebenes, echoarmes Areal (→), welches dem Schilddrüsen-Adenom entspricht.



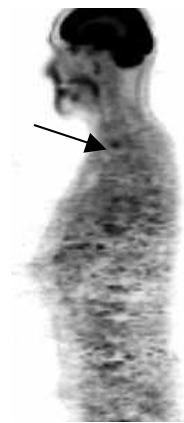
**Abbildung 6: PET-Untersuchung dieser Patientin** ( → NSD-Adenom; - - - - > braune Tumore). Cervical ist eine Mehranreicherung zu sehen, die dem bekannten NSD-Adenom entspricht. Die weiteren multiplen Mehranreicherungen insbesondere im Beckenbereich stellten sich als multiple braune Tumore heraus.

**Abbildung 7-10: Weiteres Bildbeispiel:**

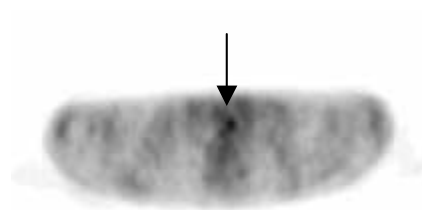
Patient mit NSD-Adenom links am oberen Schilddrüsenpol; Darstellung in der PET, Mibi-Szintigrafie und Sonografie

**Abb. 7 a-c : PET [a) sagittal; b) koronar; c) transversal]**

**Abbildung 7a**



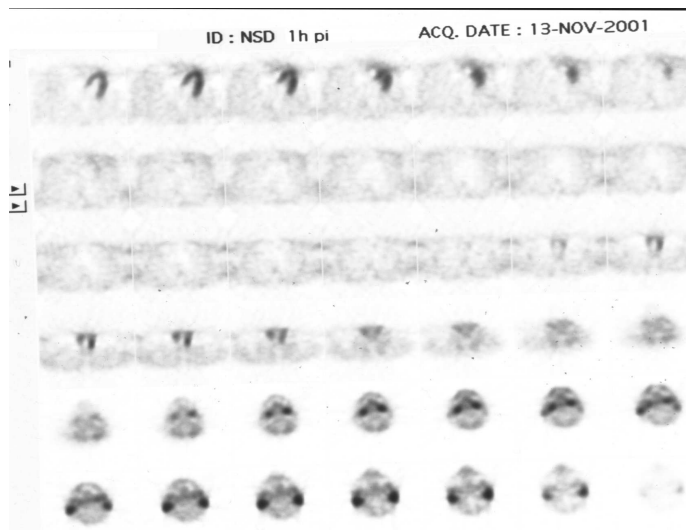
**Abbildung 7b**



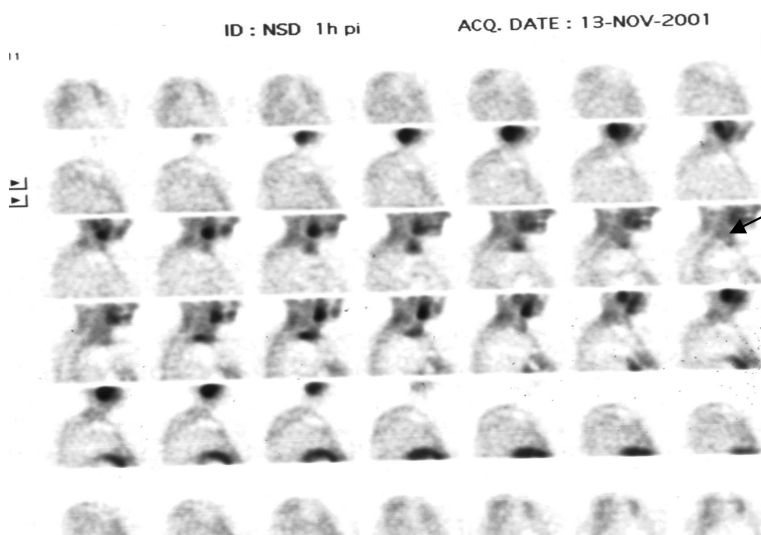
**Abbildung 7c**

In der PET ist links cervical eine Mehranreicherung zu sehen bei hier lokalisiertem NSD-Adenom (-->) (SUV 3,3). Dieses wurde auch mittels Mibi-Szintigrafie sowie sonografisch detektiert (siehe unten Abb. 8-10). Zum Untersuchungszeitpunkt waren Parathormon und Calcium im Blut erhöht.

**Abbildung 8: Sestamibi-Szintigrafie (Abb 8a transversal, Abb. 8b sagittal)**

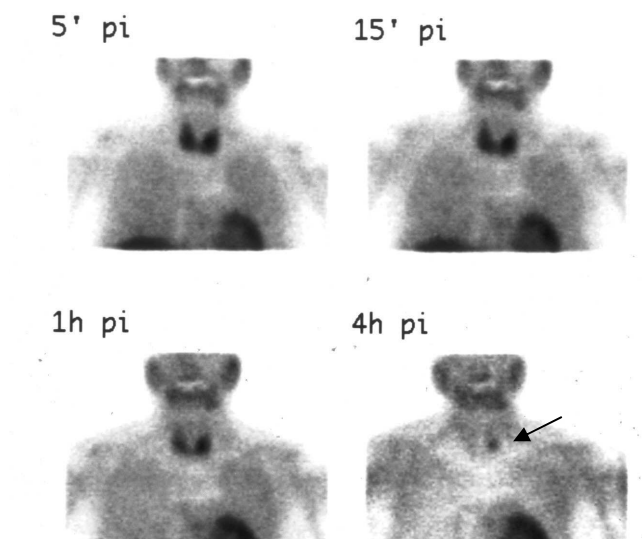


**Abbildung 8 a**

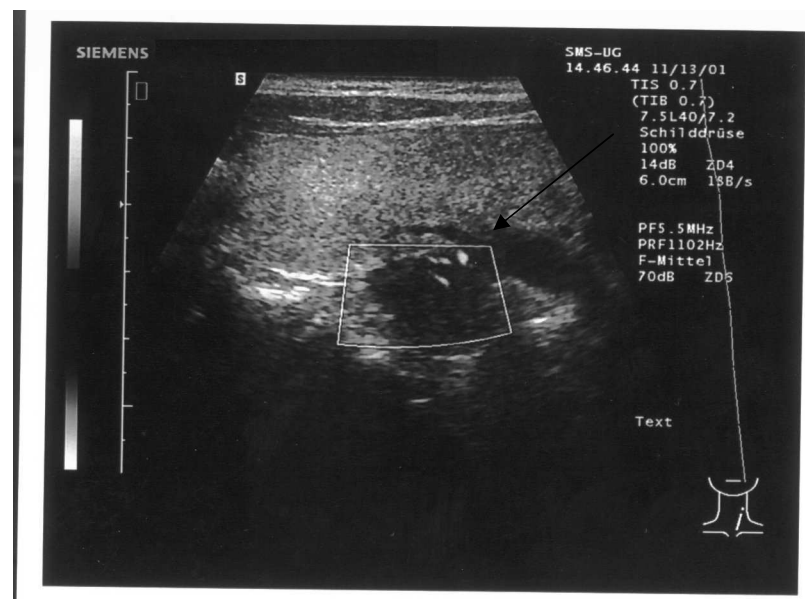


**Abbildung 8 b**

**Abbildung 9: Mibi-Scan nach 5 min, 15 min, 1 h und 4 h p.i.**



**Abbildung 10: Sonografie bei NSD-Adenom links**



**Tabelle 4: Darstellung der Ergebnisse bei den NSD-Tumoren**

Patient Nr./ Geschlecht/ Alter (Jahre)	Parathormon intakt Referenzbereich 15-65 ng/l	FDG-PET (max. SUV)	Mibi- Szintigrafie	Octreotid- Szintigrafie	Tumorgroße (cm)	Histolog. Sicherung
24/m/42	Erhöht	Neg.	Neg.		1	Ja
35/w/89	Erhöht	Neg.	Neg.		n.b.	Nein
42/w/33	Erhöht	1 Herd		1 Herd	3,6	Ja
43/w/33	Erhöht	1 Herd (2,8)	1 Herd		3,9	Ja
55/m/39	Erhöht	Neg.	2 Herde		2,1; 2,1	Ja
70/m/59	Erhöht	1 Herd (3,3)	1 Herd	Neg.	1,7	Ja

**n.b.:** nicht bestimmt

**Tumorgroße:** größte Ausdehnung

**Histologische Sicherung:** erfolgte eine histologische Befundsicherung?

### 3.3 Sympatho-adrenerge Tumoren

In dieser Gruppe wurden 22 Patienten erfasst. Bei 16 von ihnen bestand zum Untersuchungszeitpunkt ein Tumorleiden, sechs gehörten zur negativen Kontrollgruppe. Bei acht der 16 Tumoren handelte es sich um einen malignen, bei den übrigen acht um einen nicht-malignen Befund. Zehn der 16 Tumormanifestationen befanden sich adrenal (vier maligne und sechs nicht-maligne), sechs waren extra-adrenal lokalisiert (vier maligne und zwei nicht-maligne).

Betrachtet man die **Gesamtheit der sympathodrenergen Tumoren** (ohne die Lokalisation oder Dignität zu berücksichtigen), betrug die Sensitivität der PET 81,5%, die Spezifität 71,4%, der positive prädiktive Wert (PPW) 86,7% und der negative prädiktive Wert (NPW) 62,5%. Im Vergleich dazu erhielt man für die Sensitivität der Octreotid-Szintigrafie nur 66,7%. Die MIBG-Szintigrafie schnitt deutlich schlechter ab mit einer Sensitivität von nur 31,3%. Dieses Ergebnis kommt durch die hohe Anzahl der falsch negativen Befunde (elf von 16; 68,8%) zustande. Im Vergleich dazu wurden in der PET in drei von 16 Fällen (18,75%) und bei der [<sup>111</sup>In]Pentretotide-Szintigrafie in vier von 12 Fällen (33,3%) falsch negative Befunde erhoben. Abstriche gab es bei der Positronenemissions-Tomografie in Bezug auf die Spezifität und den PPW. Als einziges der drei nuklearmedizinischen Verfahren gab es nämlich zwei falsch positive Ergebnisse.

Bei einem dieser zwei Befunde wurde der Primärtumor nicht dargestellt, dafür aber ein Herd im Unterbauch, der im Verlauf nicht mehr zu sehen war und auch mit der übrigen Bildgebung nicht nachvollziehbar war. Bei dem Patienten (Patient 2) bestand ein Rezidiv eines paraaortalen Phäochromozytoms im Os sacrum. In der MRT fand sich ein 2,5 cm großer Herd in der Massa lateralis des Os sacrum rechts sowie ein 2 cm großer knöcherner Herd im ventrolateralen Pfannenrand der rechten Hüfte und ein kleinerer Herd im dorsalen Os ilium. CGA, Metanephrin i.P. , Normetanephrin i.P. und NSE waren zum Untersuchungszeitpunkt deutlich erhöht. Die bioptische Sicherung erfolgte aus einer der Metastasen (MIB-1 <5%). Dieser Tumor kam nur in der Octreotid-Szintigrafie und in der Magnetresonanztomografie zur Darstellung. Sowohl die PET als auch die MIBG-Szintigrafie waren negativ.

In einem anderen Fall (Patient 63) handelte es sich um eine 56jährige Patientin, bei der 16 Jahre zuvor ein adrenaler Tumor mit neuroblastomartiger Differenzierung diagnostiziert worden war und die im Verlauf hepatische Filiae entwickelte (Tumor wurde zum damaligen Zeitpunkt entfernt). Eine MRT der Leber ergab multiple Leberfiliae (Segment 6 -> 5,8 x 5 cm; auch in den Segmenten 2, 4, 6, 8). In der Octreotid-Szintigrafie waren vier hepatische Herde zu sehen sowie ein weiterer im linken Oberbauch sowie in der Lunge. Sowohl die MRT als

auch die CT zeigten deutlich mehr metastatische intrahepatische Läsionen. In der PET waren zwar drei dieser Leberherde zu sehen, zusätzlich aber auch eine Läsion im mittleren Unterbauch (median, prävertebral). Dieser Herd konnte mit den übrigen Verfahren sowie im Verlauf nicht als tumoröse Absiedlung nachvollzogen werden. Bei dieser Patientin waren zum Untersuchungszeitpunkt Chromogranin A, Serotonin i.S. (im Serum) und NSE erhöht bei normalen Katecholaminwerten.

Aufgrund der fehlenden falsch positiven Befunde ergaben sich für die MIBG-Szintigrafie sowie für den Octreotid-Scan eine Spezifität und ein PPW von 100%.

Hinsichtlich des NPW war die PET den anderen Verfahren deutlich überlegen, da sich für die Octreotid-Szintigrafie ein Wert von 33,3% und für die MIBG-Szintigrafie ein Wert von 31,3% im Gegensatz zur PET mit 62,5% ergab.

Die PET zeigte 82,4% der vorhandenen Primarien (14 von 17). Bei den Patienten, bei denen Metastasen vorhanden waren, wurden sie in der Positronenemissions-Tomografie auch jeweils dargestellt. Von den mindestens 93 detektierten metastatischen Läsionen zeigte sie mindestens 87 auf. Nur bei einem Patienten (Nr.63) mit einem extra-adrenalen malignen Tumor bei bereits entferntem Primarius war die PET den anderen Verfahren (Octreoid-Szintigrafie+MRT) unterlegen. Diese zeigten fünf Metastasen (in der PET nur vier). Allerdings war die MIBG-Szintigrafie in diesem Fall komplett negativ. Bei den übrigen Patienten zeigte sich die PET im Vergleich zu den beiden übrigen nuklearmedizinischen Untersuchungen gleichwertig oder überlegen. Diese Überlegenheit äußerte sich besonders bei Patient 16 (adrenales malignes Phäochromozytom): Hier stellten die [<sup>111</sup>In]Pentretotid-Szintigrafie sowie die [<sup>123</sup>I]MIBG- Szintigrafie den adrenalen Primarius und zusätzlich 14 ossäre Metastasen dar. Im Gegensatz dazu kamen in der PET sowohl der Primarius (max. SUV 14,8) als auch 37 ossäre Filiae zur Darstellung. Die zeitnah durchgeführte Computer- und Magnetresonanztomografie zeigten multiple ossäre Destruktionen, die aber in ihrer Anzahl nicht an die PET heranreichten. Zum Untersuchungszeitpunkt waren hier Noradrenalin i.P. (im Plasma), Dopamin und Normetanephrin i.U. (im Urin) deutlich erhöht.

Bei Patient 66 mit einem extra-arenalen malignen Tumor erwiesen sich die PET und die Octreotid-Szintigrafie zwar der MIBG-Szintigrafie deutlich überlegen. Vergleicht man die Befunde allerdings mit der zeitnah durchgeführten Computertomografie, sind dort noch eine Vielzahl weiterer Metastasen sichtbar.

Schwierigkeiten in der Bewertung ergaben sich bei Patient drei, der im Rahmen einer MEN IIb zum Untersuchungszeitpunkt sowohl ein Phäochromozytom als auch ein medulläres Schilddrüsen-Karzinom (MTC) aufwies. Die MIBG-Szintigrafie zeigte ausschließlich zwei adrenale Herde, die dem vorhandenen Primarius entsprachen. Diese beiden Läsionen wurden

ebenfalls in der Octreotid-Szintigrafie und der PET dargestellt (Speicherintensität MIBG-Szintigrafie>PET>Octreo-Scan), zusätzlich aber noch diverse weitere Herde pulmonal/hilär sowie cervikal. Diese Befunde wurden jedoch verworfen, da es sich um ein nicht-malignes Phäochromozytom und somit um Filiae des MTC handelte. Hätte es sich um ein malignes Phäochromozytom gehandelt, wäre die Differenzierung zwischen den Metastasen des Schilddrüsen-Karzinoms und des adrenalen Tumors schwierig gewesen. Der Patient hätte aus der Studie ausgeschlossen werden müssen. Nach erfolgter beidseitiger Adrenalektomie stellten alle drei Verfahren die Nebennieren-Herde nicht mehr dar.

Der maximale SUV (max. SUV) der aufgezeigten Primarien lag zwischen 1,9 und 16,1 (Median 5,7; Mittelwert 7,5). Die beiden Primarien des Patienten drei lagen mit einem max. SUV von 1,9 und 2,5 unterhalb bzw. entsprachen dem für eine Pathologie definierten SUV von 2,5. Hierbei handelte es sich um zwei nicht-maligne Phäochromozytome, die anschließend operativ entfernt wurden. Histopathologisch gab es keinen Anhalt für Malignität. Man bestimmte einen Proliferationsindex (MIB-1) von <5%.

Betrachtet man nur die **malignen Tumoren** dieses Patientenkollektivs, so waren sowohl im Octreo-Scan als auch in der Positronenemissions-Tomografie alle Primarien (100% ) sichtbar (FDG-PET: sechs von sechs; Octreotid-Szintigrafie vier von vier) und auch in den Fällen, in denen Metastasen vorhanden waren, wurden (unabhängig von der Anzahl) immer metastasentypische Läsionen dargestellt. Im Vergleich zu der PET war die MIBG-Szintigrafie deutlich unterlegen. Nur bei 33,3% (zwei von sechs) war ein vorhandener Primärtumor zu sehen. Eine Filiarisierung konnte nur in 25% (zwei von acht) der Fälle sichtbar gemacht werden (ebenfalls unabhängig von der Anzahl). Somit betrug die Sensitivität der MIBG-Szintigrafie nur 33,3% sowohl für den Primarius als auch für die Metastasen. Der NPW wurde mit 60% für den Primärtumor und mit 50% für die Metastasen bestimmt. Aufgrund des falsch positiven Befundes ergibt sich für die PET eine Spezifität bzgl. der Metastasen von 85% (im Vergleich zur Octreotid-Szintigrafie und der MIBG-Szintigrafie mit 100%) sowie ein PPW von 88,9% (Octreo-Szintigrafie und MIBG-Szintigrafie: 100%). Insgesamt ergaben sich für die Primarien (soweit sie noch vorhanden waren) aufgrund fehlender „falsch positiver“ und „falsch negativer“ Befunde sowohl bei der PET als auch bei der Octreotid-Szintigrafie für jeden der statistischen Werte (Sensitivität, Spezifität, PPW, NPW) 100%. Das gleiche Bild ergab sich bei der Octreotid-Szintigrafie bezüglich der Metastasen. Wegen eines „falsch positiven“ Befundes erhielt man bei der PET o.g. niedrigere Werte für die Spezifität und den PPW.

Bei den **nicht-malignen Tumoren** kam die Positronenemissions-Tomografie zu einem schlechteren Ergebnis. Nur sieben von zehn Tumoren (70%) wurden richtig dargestellt. Bei

drei von zehn Patienten (30%) wurde keine Darstellung des Tumors erreicht. Als „richtig negativ“ wurden fünf von fünf Neoplasien bewertet (100%). Aufgrund dessen erhält man für die Positronenemissions-Tomografie bei nicht-malignen sympatho-adrenergen Tumoren folgendes Ergebnis:

- Sensitivität 57,1%
- Spezifität 83,3%
- PPW 80%
- NPW 62,5%.

Trotz dieser (im Vergleich zu den malignen Tumoren) relativ schlechten Werte, stellte sich die Positronenemissions-Tomografie im Vergleich zu den beiden anderen nuklearmedizinischen Verfahren letztlich doch als das überlegene Verfahren auch bei dieser Patientengruppe heraus. Im Vergleich zu den malignen Tumoren erhält man im Vergleich aller drei Verfahren für die [<sup>111</sup>In]Pentretotide-Szintigrafie die mit Abstand schlechtesten Resultate. Sie stellte nämlich nur drei der sieben (42,9%) vorhandenen Primarien dar.

Die Sensitivität betrug für dieses Patientenkollektiv 33,3% (zwei „richtig positiv“, vier „falsch negativ“) und der NPW einen Wert von 42,9% (drei „richtig negativ“, vier „falsch negativ“).

Auch die MIBG-Szintigrafie stellte nur einen geringen Prozentsatz (50%) der Tumoren dar. Sie ist in fünf von sieben Fällen falsch negativ (71,4%). Damit ergibt sich eine Sensitivität von 28,6% und ein NPW von 50%. In Bezug auf die Spezifität und den PPW sind sowohl Octreotid-Szintigrafie als auch MIBG-Szintigrafie der PET überlegen.

Betrachtet man adrenale und extra-adrenale Tumoren getrennt, ergibt sich Folgendes: Die PET stellte 10 von 12 **adrenale Primarien** (83,3%) dar im Gegensatz zur Octreotid-Szintigrafie mit nur vier von acht (50%) und zur MIBG-Szintigrafie mit sieben von zwölf (58,3%) richtig dargestellten adrenalen Tumoren. Patienten, bei denen Metastasen vorhanden waren, wurden mit der MIBG-Szintigrafie nur in 50% (zwei von vier) der Fälle korrekt identifiziert (Octreotid-Szintigrafie und PET: 100%). Für die Sensitivität ergibt sich folgendes Bild:

- PET 80%
- Octreotid-Szintigrafie 50%
- MIBG-Szintigrafie 50%

Negativer prädiktiver Wert:

- PET 71,4%
- Octreotid-Szintigrafie 40%
- MIBG-Szintigrafie 50%.

Die Spezifität sowie der positive prädiktive Wert betrug bei allen drei Verfahren 100%.



Die **extra-adrenalen Primarien** wurden vom PET und vom Octreo in 75% der Fälle (3 von 4) korrekt dargestellt. Die MIBG-Szintigrafie schaffte dies bei keinem dieser Patienten (0%). Patienten mit Metastasen wurden von allen Verfahren in 100% der Fälle identifiziert (unabhängig von der Anzahl). Bezüglich der Spezifität schneiden die [<sup>111</sup>In]Pentreoide-Szintigrafie und die [<sup>123</sup>I]MIBG-Szintigrafie mit 100% aufgrund der oben schon beschriebenen falsch positiven Befunde in der PET besser ab (PET: 71,4%). Der PPW der MIBG-Szintigrafie beträgt allerdings 0%, bei der Octreotid-Szintigrafie beträgt er 100% und bei der PET 71,4%. Bei der Sensitivität sind die Positronenemissions-Tomografie und die [<sup>111</sup>In]Pentreoide-Szintigrafie mit 83,3% führend (MIBG-Szintigrafie 0%). Beim NPW liegt die PET mit 83,3% vorne, gefolgt von der Octreotid-Szintigrafie mit 66,7% und der MIBG-Szintigrafie mit 45,5%. Die Anzahl der darzustellenden Läsionen liegt insgesamt bei mindestens 93. Bezogen auf die Zahl der sichtbaren Herde pro durchgeführter Untersuchung (unterschiedliche Untersuchungszahlen der verschiedenen Verfahren), erhält man folgendes Ergebnis:

-PET: insgesamt 103 Herde in 16 Untersuchungen = 6,4/Untersuchung

-Octreotid-Szintigrafie: 65 Herde in 12 Untersuchungen = 5,4/Untersuchung

-MIBG-Szintigrafie: 24 Herde in 16 Untersuchungen = 1,5/Untersuchung

Bezogen auf die Anzahl der tumorösen Raumforderungen pro durchgeführter Untersuchung erweist sich die Positronenemissions-Tomografie als das den anderen überlegene Verfahren, gefolgt von der Octreotid-Szintigrafie.

Im direkten Vergleich der drei Verfahren miteinander ließ sich feststellen:

Bei der Gesamtheit der sympatho-adrenergen Tumore war die PET in ca. 74%

der Fälle der MIBG-Szintigrafie und in 59% der Fälle der Octreotid-Szintigrafie überlegen. In acht von zwölf Fällen, in denen alle drei Untersuchungen (unabhängig von Dignität und Lokalisation) zeitnah bei einem Patienten durchgeführt wurden, war die PET (mit) das aussagekräftigste Verfahren (66,7%). In drei Fällen davon war sie den anderen deutlich überlegen, in zwei Fällen geringgradig. Bei zwei Patienten waren die Ergebnisse der Octreotid-Szintigrafie und der PET gleichwertig, die der MIBG-Szintigrafie deutlich schwächer. Die MIBG-Szintigrafie und die PET waren einmal gleichwertig, der Octreotid-Szintigrafie jedoch überlegen.

Bei den adrenalen Tumoren war die PET der MIBG-Szintigrafie in ca. 70% der Fälle und der Octreotid-Szintigrafie in ca. 84% der Fälle überlegen.

Bei den extra-adrenalen Tumoren war die PET der MIBG-Szintigrafie in ca. 83% der Fälle, der Octreotid-Szintigrafie aber nur in ca. 34% der Fälle überlegen.

Bei den malignen sympatho-adrenergen Tumoren war die PET der MIBG-Szintigrafie in 100% der Fälle deutlich überlegen, in ca. 33% war sie der Octreotid-Szintigrafie überlegen (16,7%

deutlich, 16,7% leicht), in ca. 33% ergab sich ein der Octreotid-Szintigrafie gleichwertiger Befund. Die PET war in unserem Patientenkollektiv in ca. 67% der Fälle das Verfahren, das eine maximal erreichbare diagnostische Aussagekraft hatte.

Bei den nicht-malignen sympatho-adrenergen Tumoren war die PET der MIBG-Szintigrafie in 50% der Fälle und der Octreotid-Szintigrafie in ca. 83% überlegen.

Die meisten Patienten wurden zusätzlich noch eine radiologischen Diagnostik (MRT oder CT) unterzogen. Bei der Gesamtheit der sympatho-adrenergen Tumore stellten sie 12 von 14 (85,7%) der vorhandenen Primarien dar. Weiterhin wurden auch alle Patienten mit einer vorhandenen Metastasierung identifiziert (sieben von sieben). Somit stellte sich diese Form der Diagnostik den nuklearmedizinischen Verfahren als überlegen dar (Sensitivität 93,3%; NPW 66,7%). Es muß jedoch hinzugefügt werden, dass in einigen Fällen nur Teilkörperuntersuchungen durchgeführt wurden (z.B. bei Patient 63 wurde lediglich eine MRT der Leber durchgeführt, der extrahepatische Tumorbefall wurde untersuchungsbedingt somit nicht erfasst), so dass einige Tumorlokalisationen nicht aufgezeigt wurden. Da bei allen Patienten dieser Gruppe jedoch die nuklearmedizinische Diagnostik als

Ganzkörperuntersuchung erfolgte, wurden dort diese Lokalisationen mit dargestellt.

Bei einem Patienten (Pat.16) mit einem adrenalen malignen Tumor stellten sowohl die CT als auch die MRT den Primarius nicht dar, sondern lediglich die Metastasen bzw. paraaortale Lymphome. Im Vergleich waren allerdings in der PET noch deutlich mehr ossäre Herde sichtbar.

Bei Patient 63 (extra-adrenaler maligner Tumor) zeigte die MRT geringfügig mehr hepatische Metastasen als die PET und die Octreotid-Szintigrafie (dabei Octreo-Scan>PET).

Bei einem weiteren Patienten, der beidseitig ein Phäochromozytom im Rahmen einer MEN 2b entwickelt hatte, war nur die MRT in der Lage, den Tumor in der rechten Nebenniere zu zeigen (links: 4,5x5 cm; rechts: 1x1 cm). In der PET und in der MIBG-Szintigrafie war ausschließlich der linksseitige deutlich größere Herd nachvollziehbar (max. SUV 2,6). Die Octreotid-Szintigrafie war vollständig negativ. Zum Untersuchungszeitpunkt waren die Katecholamine normwertig. Der MIB-1 wurde mit <5% bestimmt.

Bei einem Patienten mit hepatisch metastasierten malignen Paragangliom des Mediastinums waren PET und Computertomografie bzgl. des Primarius gleichwertig (3,6 cm). Die CT vermochte allerdings eine deutlich größere Anzahl von Metastasen darzustellen. Im direkten Vergleich aller drei nuklearmedizinischen Untersuchungen war die PET bei acht von 12 Fällen (66,7%) das (mit) aussagekräftigste Verfahren. Nur bei einem Patienten (Rezidiv eines paraaortalen Phäochromozytoms im Os sacrum) stellte sich die PET als schlechteste

Methode heraus. Die Octreotid-Szintigrafie war hier die aussagekräftigste Untersuchungsweise.

In zwei weiteren Fällen war die FDG-PET der Octreotid-Szintigrafie unterlegen (jeweils nur geringfügig bei Patient 63 und 67, beides malignes Tumoren), der MIBG-Szintigrafie aber in beiden Fällen deutlich überlegen.

Nur bei einem Patienten mit Phäochromozytomen beidseits im Rahmen einer MEN 2b war die MIBG-Szintigrafie den anderen beiden Verfahren überlegen. Alle drei zeigten die beiden adrenalen Tumoren, die Speicherintensität war allerdings in der MIBG-Szintigrafie am größten (MIBG-Szintigrafie >PET>Octreotid-Szintigrafie).

Bei den **malignen Tumoren** ist die PET in vier von sechs Fällen (66,7%) das (mit) vorteilhafteste Verfahren. In zwei Fällen ist sie der Octreotid-Szintigrafie leicht unterlegen, der MIBG-Szintigrafie aber dabei deutlich überlegen (63: 1 Leberherd weniger falsch positiv). Bei den **nicht-malignen Tumoren** ist die PET in vier von sechs Fällen (66,7%) das (mit) aussagekräftigste. Eine Darstellung der Vergleiche zwischen den Verfahren erfolgt noch einmal in Tabelle 5.

**Tabelle 5:** Direkter Vergleich der drei Verfahren bei sympatho-adrenergen Tumoren

16 M	PET>>Octreo=MIBG	M=maligne NM= nicht-maligne  Direkter Vergleich aller drei nuklearmedizinischer Verfahren in einer Art Rangfolge. Ganz links das überlegene Verfahren beim jeweiligen Patienten, nach rechts folgen die übrigen beiden Verfahren in absteigender Wertigkeit.  >> deutlich überlegen    =gleichwertig > überlegen
28 M	PET=Octreo>>MIBG	
48 M	PET>Octreo>>MIBG	
63 M	Octreo>PET>>MIBG	
66 M	PET=Octreo>>MIBG	
67 M	Octreo>PET>>MIBG	
2NM	Octreo>>MIBG>PET	
3 NM	MIBG>PET>Octreo	
7 NM	PET>MIBG>>Octreo	
33 NM	PET>>Octreo=MIBG	
61 NM	PET>>Octreo=MIBG	
77 NM	PET=MIBG>>Octreo	

#### Maximaler SUV:

- maligne Tumoren:

-Primarius: Mittelwert 9,6 +/- 4,693; Median 9,55

-Metastasen: Mittelwert 6,438 +/- 2,755; Median 6,5

-nicht-maligne Tumoren: Mittelwert 6,69 +/- 5,996; Median 3,8

Die malignen Primären nahmen stärker FDG auf als die nicht-malignen Primären. Der Uptake der Metastasen unterschied sich nicht deutlich von den nicht-malignen Tumoren.

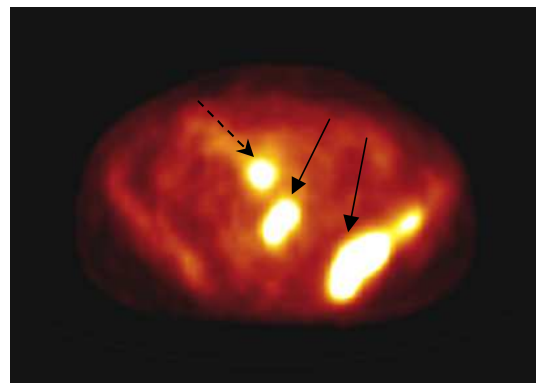
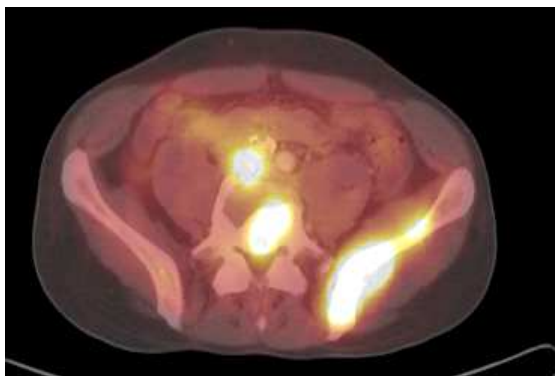
Ein Bildbeispiel aus dieser Gruppe findet sich unter den Abbildungen elf bis 17.

**Abbildung 11-17:** Bildbeispiel malignes, ossär metastasiertes Paragangliom

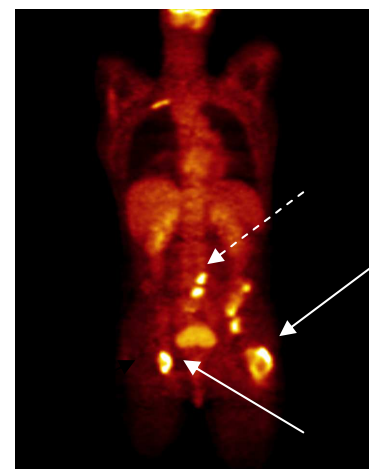
Der Primarius befand sich prävertebral im Becken. Metastatische Läsionen fanden sich in der LWS (Lendenwirbelsäule), im Os ilium, dem linken Femur , dem Sternum und den Rippen. Auf Abb. 11 ist das kombinierte PET/CT-Bild in transversaler Schichtung (11/2002) dargestellt, auf Abb. 12 nur die transversale PET-Komponente. Zu sehen sind auf dem kombinierten PET/CT und auf der alleinigen PET der Primärtumor prävertebral (-----) sowie zwei ossäre Metastasen (→).

**Abbildung 11:** Kombinierte PET/CT

**Abb.12:** PET-Komponente der PET/CT



**Abb. 13 a**

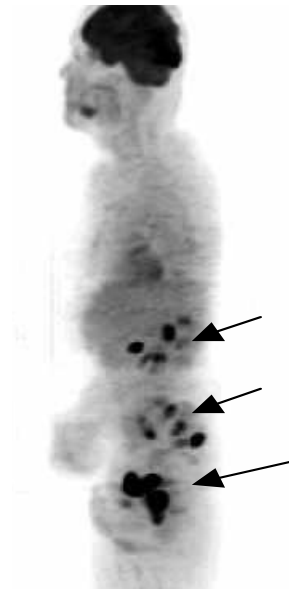


**Abb. 13 b**

**Abbildung 13:** PET/CT (Abb. 13 a) sowie alleinige PET-Komponente (Abb. 13 b) des Patienten in koronarer Schichtung (PET-Komponente; → ossäre Metastasen, -----Primarius)

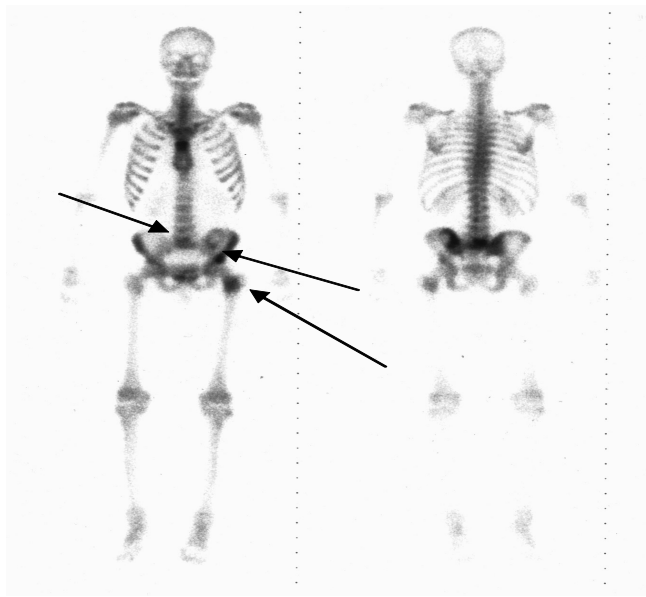


**Abb. 14a**

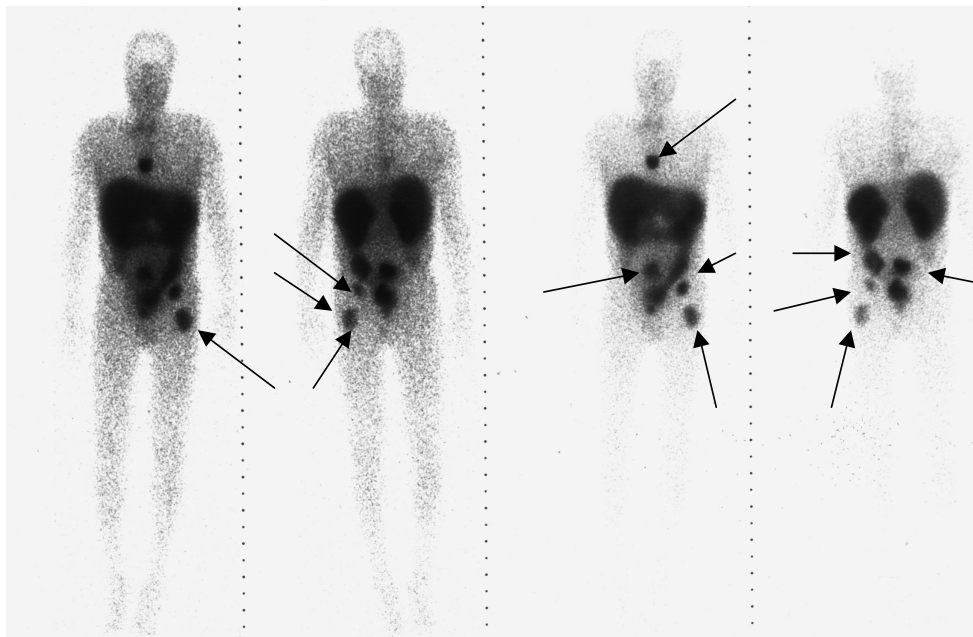


**Abb. 14b**

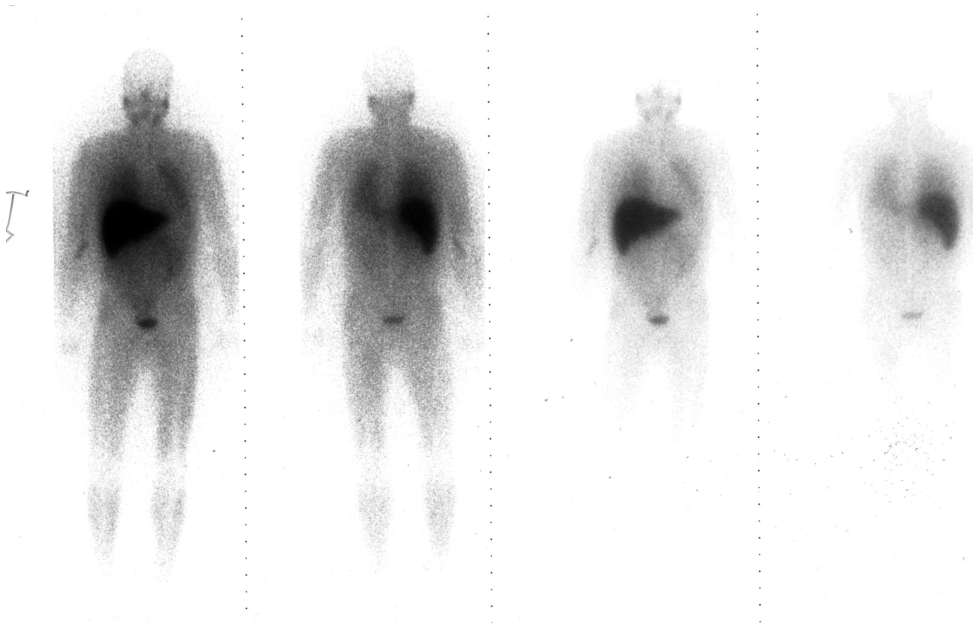
**Abbildung 14 a-b:** PET-Untersuchung von 05/2001 (a koronar; b sagittal); bereits zu diesem Zeitpunkt Darstellung des Primärtumors prävertebral mit multiplen ossären Metastasen. Anschließend an diese Untersuchung erfolgte eine explorative Laparotomie mit histologischer Sicherung.



**Abbildung 15:** Skelettszintigrafie des o.g. Patienten mit malignem, ossär metastasiertem Paragangliom . Auch hier wird die ossäre Metastasierung dargestellt.



**Abbildung 16:** Octreotid-Szintigrafie (05/2001) dieses Patienten 1 Tag p.i.; multiple Filiae des Tumors.



**Abbildung 17:** MIBG-Ganzkörper 4 h p.i.; die MIBG-Szintigrafie blieb komplett negativ (05/2001).

**Tabelle 6:** Zusammenfassung der Ergebnisse bei malignen sympatho-adrenergen Tumoren

Patient Nr./ Geschlecht / Alter (Jahre)	Katecholamine (Adr/Nor i.U.)	FDG-PET (max.SUV) <u>Metastasen</u>	FDG-PET (max.SUV) <u>Primarius</u>	MIBG- Szintigra- fie	Octreotid- Szintigra- fie	Tumorgroße (cm)	MIB-1
16/w/27	Nor erhöht	37	1 (14,8)	14 M;1 P	14 M;1 P	n.b. (CT neg)	n.b.
28/m/42	Nor erhöht	7 (4-10,1) 1	1 (12,1)	Neg.	7 M; 1 P	n.b.(MR neg)	<5%
37/m/60	Nor erhöht	(7,6)	1 (7,0)	Neg.		P 1x2,5	n.b.
37/m/61	Nor erhöht	1 (3,9)	2 P (4,5)	Neg.		n.b.	n.b.
48/w/44	n.b.	>15 (2,4- 9,2)	nein	Neg.	>13 M	n.b.	n.b.
63/w/56	Norm	4	nein	Neg.	5 M	R 5,8x5	n.b.
66/m/69	n.b.	3 (4,7; 6; 6,5)	1	Neg.	3 M; 1 P	P 3,6	n.b.
67/w/77	Nor erhöht	>14	1 (10,1)	3 M; 1 P	13M; 1 P	P 5,5	n.b.

**M:** Anzahl der Metastasen

**P:** Wurde mit dem Untersuchungsverfahren ein Primarius (falls noch vorhanden) dargestellt ?

**R:** Referenzherd

In Tabelle 6 erfolgt noch einmal eine Übersicht der Ergebnisse bezogen auf die malignen sympatho-adrenergen Tumoren. In der ersten Spalte sind die Patientenummer, das Geschlecht und das Alter der jeweiligen Patienten erkenntlich. In der zweiten Spalte folgt der Hinweis, ob Noradrenalin bzw. Adrenalin zum Untersuchungszeitpunkt erhöht waren (falls bestimmt). Bei Patient 63 zeigten sich beide Werte normwertig. Den Zeilen drei und vier sind die Ergebnisse der PET-Untersuchung zu entnehmen bezogen auf die Anzahl der detektierten Metastasen mit jeweiligem SUV sowie ob und wie viele Primarien gefunden wurden. Den Zeilen fünf und sechs lassen sich die Ergebnisse der MIBG- bzw. Octreotid-Szintigrafie entnehmen. In Zeile sieben erfolgt noch ein Hinweis auf die jeweilige Tumorgroße (Primarius oder Metastasenreferenzherd). Nur bei Patient 28 wurde MIB-1 bestimmt (Zeile acht).

**Tabelle 7:** Darstellung der Primarien bei sympatho-adrenergen Tumoren (maligne und benigne)

Patient Nr./ Geschlecht t/ Alter (Jahre)	Katecholamine i.U.	FDG-PET (max. SUV)	MIBG- Szintigra- fie	Octreotid- Szintigra- fie	Tumorgroße (cm)	Histo
2/m/63	Erhöht	Neg.	Neg.	1 EA	2,5; 2	Ja
3/m/31	Erhöht	2 ADR (1,9;2,5)	2 ADR	2 ADR	2; 4,5	Ja
7/m/21	n.b.	1 ADR (16,1)	(1 ADR)	Neg.	n.b.	Nein
8/w/20	Erhöht	1 ADR (3,8)	Neg.		n.b.	Ja
16/w/27	Erhöht	1 ADR (14,8)	1 ADR	1 ADR	n.b.	Ja
23/m/58	Erhöht	Neg.	1 ADR		5,3	Nein
28/m/42	Erhöht	1 EA (12,1)	Neg.	1 EA	n.b.	Ja
33/w/77	Erhöht	2 ADR (5,5; 7)	Neg.	Neg.	4	Ja
37/m/60	Erhöht	1 ADR (7)	Neg.		2,5	Ja
37/m/61	Erhöht	2 ADR (4,5)	Neg.		n.b.	Ja
48/w/44	n.b.	Entf.	Entf.	Entf.	Entf.	Ja
61/m/43	Erhöht	1 EA (14,4)	Neg.	Neg.	4	Ja
63/w/56	Normal	Entf.	Neg.	Entf.	Entf.	Ja
66/m/69	n.b.	1 EA	Neg.	1 EA	4	Nein
77/w/18	Normal	1 ADR (2,6)	1 ADR	Neg.	5	Ja

**ADR:** Primarius adrenal      **EA:** Primarius extra-adrenal      **n.b.:** nicht bestimmt

**Neg.:** Primarius wurde nicht dargestellt      **( ):** nur flau Darstellung des Primarius

**Entf.:** Primarius zum Untersuchungszeitpunkt bereits entfernt

Ein statistischer Zusammenhang zwischen dem Proliferationsmarker MIB-1 und einem erhöhten FDG-Uptake (SUV) ließ sich nicht ermitteln. Den höchsten MIB-1-Wert zeigte ein nicht-malignes, adrenales Phäochromozytom (20 %) bei insgesamt relativ geringem SUV (3,8). Im Gegensatz hierzu ließ sich bei einem ebenfalls nicht-malignen, adrenalen Tumor ein MIB-1 < 1% bei einem SUV von 5,5 ermitteln. Allenfalls bei Patient 61, bei dem ein nicht-maligner, extra-adrenaler neuroendokriner Tumor gefunden wurde, zeigte sich bei einer relativ hohen Proliferationsrate (MIB-1 10%) ein doch sehr hoher SUV (14,4). Eine graphische Gegenüberstellung SUV/MIB-1 bei dieser Tumorentität findet sich in Tabelle 8 bzw. Abb. 18. Ein statistischer Zusammenhang wäre jedoch zu erwarten gewesen, da eine erhöhte



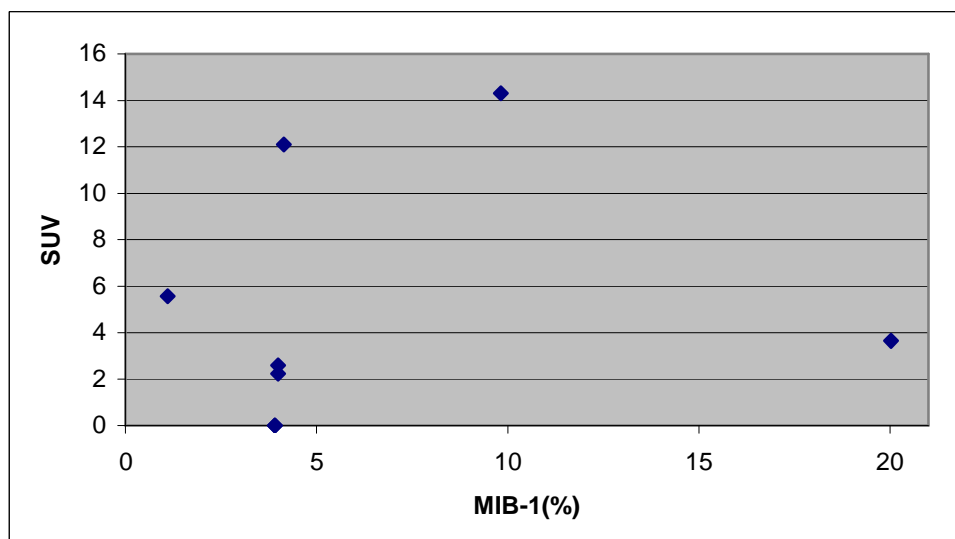
Proliferationsrate auch mit einer erhöhten Glukoseutilisation einhergehen müsste, die eine verstärkte Aufnahme der radioaktiv markierten Glukose zur Folge hätte (erhöhter SUV). V.a. maligne Tumorzellen reichern vermehrt Glukose an, was auf eine erhöhte Anzahl an transmembranösen Glukosetransportern sowie auf eine vermehrte Enzymaktivität zurückzuführen ist (7,54).

**Tabelle 8:** MIB-1 und SUV bei der Gesamtheit der sympathoadrenergen Tumoren

Patient	PET negativ	PET positiv ( Max. SUV)	MIB-1 (%)
2 NM/EA	+		< 5%
3 NM/A		2,5	<5%
8 NM/A		3,8	20%
23 NM/A	+		< 5 %
28 M/EA		12,1	<5%
33 NM/A		5,5	<1%
61 NM/EA		14,4	10%
77 NM/A	Rechts: +	Links: 2,6	Links: <5%

NM: nicht maligne                      EA: extra-adrenal

M: maligne                              A: adrenal



**Abbildung 18:** SUV/MIB bei sympathoadrenergen Tumoren (graphische Darstellung von Tabelle 8). Kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen SUV und MIB-1.

### 3.4 Gastroentero-pankreatische Tumoren

Diese Gruppe umfasste 23 Patienten und 13 Negativkontrollen. Bezogen auf die Patienten-basierte Gesamtherdlokalisation ergab sich hierbei:

PET: Die PET stellte zwei von 16 (12,5%) vorhandenen Primarien dar sowie die Metastasen bei zehn von 16 (62,5%) Patienten (unabhängig von der Anzahl der detektierten Läsionen). In vier Fällen war sie falsch positiv, in zwanzig falsch negativ. Insgesamt ergab sich eine Sensitivität von 33,3%, eine Spezifität von 75%, ein positiver prädiktiver Wert von 71,4% und ein negativer prädiktiver Wert von 37,5%.

Octreotid-Szintigrafie: Im Vergleich zeigte sich die Octreotid-Szintigrafie als das klar überlegene Verfahren. Sie konnte sechs von 16 (37,5%) Primarien darstellen und war bei erfolgter Filiarisierung in der Lage, bei 16 von 16 (100%) dieser Patienten auch die Metastasen nachzuweisen. Es gab hier lediglich drei falsch positive und neun falsch negative Befunde. Rechnerisch ergibt sich eine Sensitivität von 69%, eine Spezifität von 78,6%, ein positiver prädiktiver Wert von 87% und ein negativer prädiktiver Wert von 55%.

MIBG-Szintigrafie: Bei dieser Tumorentität wurde nur sehr selten zusätzlich eine MIBG-Szintigrafie durchgeführt. Der Primarius ließ sich bei einer Untersuchung, bei der ein Primärtumor hätte nachgewiesen werden können, nicht nachvollziehen. Bei den drei Patienten, bei denen eine Filiarisierung bestand, zeigte die MIBG-Szintigrafie keine dieser Metastasen an. Aufgrund der sehr geringen Untersuchungszahl, wurde die Berechnung der Sensitivität etc. nicht durchgeführt.

Radiologische Diagnostik: Mittels der radiologischen Bildgebung (BG) konnte in acht von 13 Fällen (61,5%) ein Primarius nachgewiesen sowie 13 von 13 (100%) der Patienten mit Filiae identifiziert werden.

Bei den hier erfassten 24 Patienten hätten mindesten 143 Läsionen detektiert werden sollen.

Die Positronenemissions-Tomografie zeigte von dieser Gesamtzahl in den 24 Untersuchungen mehr als 87 Läsionen an. Das entspricht einem Wert von ca. 3,6 Läsionen pro Untersuchung.

Bei der Octreotid-Szintigrafie waren mindestens 142 Läsionen in 24 Untersuchungen zu sehen und somit ca. 5,9 pro durchgeführter Untersuchung. Bezogen auf die Anzahl der dargestellten tumorösen Herde lag die radiologische Diagnostik mit mindestens 143 Herden in 21 Untersuchungen, also mit ca. 6,8 pro Untersuchung, an der Spitze.

Beim Vergleich der Ergebnisse der PET und der Octreotid-Szintigrafie stellte sich bei ca. 70% unserer Patienten die Octreotid-Szintigrafie als das überlegene Verfahren dar. Nur bei einem Patienten (Patient 53) erwies sich die PET als das deutlich bessere sowie der CT gleichwertige

Verfahren. Bei diesem Patienten lagen parallel sowohl ein Gastrinom als auch ein Insulinom im Rahmen einer MEN I vor. Es zeigte sich positronenemissionstomografisch ein flauer Herd paramedian rechts in Höhe des Nierenhilus (max. SUV 1,5). Bei einer zeitnahen CT war dieser Herd ebenfalls erkennbar, in der Octreotid-Szintigrafie jedoch nicht nachvollziehbar. Immunhistochemisch war dieser Tumor, der sowohl Anteile eines Insulinoms als auch eines Gastrinoms enthielt, für Chromogranin und Synaptophysin positiv. Somatostatin ließ sich ebenfalls nachweisen.

Bei Patient 29 waren die Positronenemissions-Tomografie und die Octreotid-Szintigrafie bezogen auf die Anzahl der tumorösen Herde gleichwertig. Aufgrund der besseren physikalischen Auflösung der PET wurde es als leicht überlegen gewertet.

In zwei von 24 Fällen war die Octreotid-Szintigrafie der radiologischen Bildgebung überlegen: Bei Patient 9 bestand zum Untersuchungszeitpunkt ein intrapankreatisches Gastrinom, das in der CT und in der PET nicht zur Darstellung kam, jedoch sowohl in der Endosonografie als auch der [<sup>111</sup>In]Pentetreotid-Szintigrafie bei erhöhten Gastrinwerten sichtbar war.

Bei Patient 39 handelte es sich um ein Gastrinom im Rahmen einer MEN I, das in der MRT nicht zu erkennen war, jedoch mittels Octreotid-Szintigrafie und Endosonografie lokalisiert werden konnte bei erhöhtem Chromogranin A (CGA) und Gastrin. In drei Fällen war die radiologische BG der Octreotid-Szintigrafie jedoch deutlich überlegen (Octreo-Scan in diesen Fällen falsch negativ).

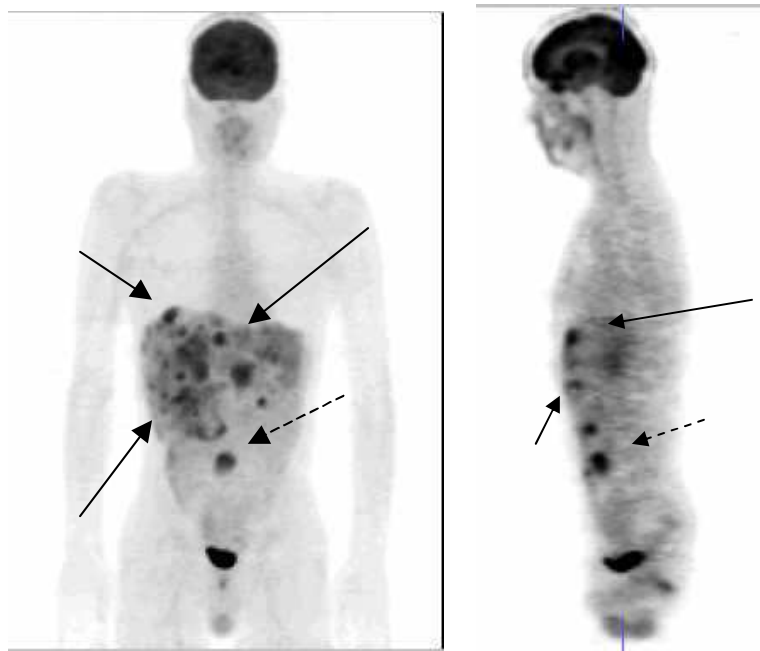
Bei Patient 72 waren multiple Filiae auszumachen (PET, Octreotid-Szintigrafie u. BG zeigten jeweils mehr als 20 Herde). In der CT sah man dagegen zusätzlich noch eine pulmonale Metastase, die in den nuklearmedizinischen Untersuchungen nicht nachweisbar war.

Bei 19% der Patienten (vier von 21), bei denen ein Octreo-Scan sowie eine konventionelle radiologisch Bildgebung durchgeführt wurde, erkannte man in der Octreotid-Szintigrafie Tumorherde, die mittels der konventionellen Diagnostik nicht detektiert werden konnten. Dies hatte bei drei der vier Patienten therapeutische Konsequenzen. In zwei Fällen wurde ein Primärtumor durch die Octreotid-Szintigrafie festgestellt. Bei einem dieser Patienten konnte dieser mit keinem anderen Verfahren sichtbar gemacht werden, bei dem anderen nur noch mittels der Endosonografie, eine CT aber blieb negativ. Es vergingen ca. 1 ½ Jahre, bis der Tumor auch in der CT sichtbar war und therapeutisch interveniert werden konnte. Da keine Metastasierung vorlag, konnte in beiden Fällen eine Operation mit kurativer Intention durchgeführt werden. Der dritte Patient war schon zweifach voroperiert (u.a. Hemihepatektomie rechts). Die MRT zeigte nur einen intrahepatischen Herd, der evtl. noch hätte operiert werden können. Da die Octreotid-Szintigrafie allerdings zwei darüberhinausgehende Herde erkennbar machte (einen weiteren hepatischen sowie einen im

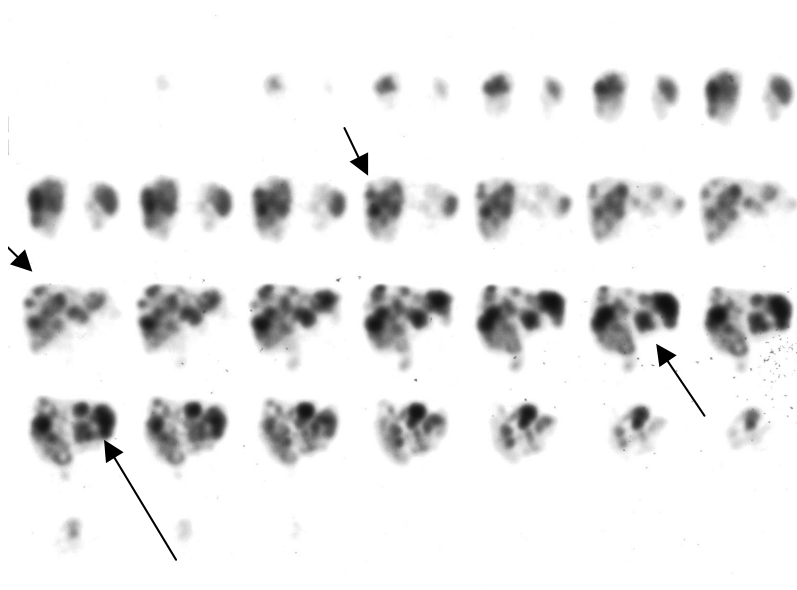
proximalen Femur), wurde keine Operation mehr durchgeführt und eine konservative Therapie eingeleitet.

**Abbildung 19-21:** Beispiel eines Patienten mit hepatisch metastasiertem Karzinoid.

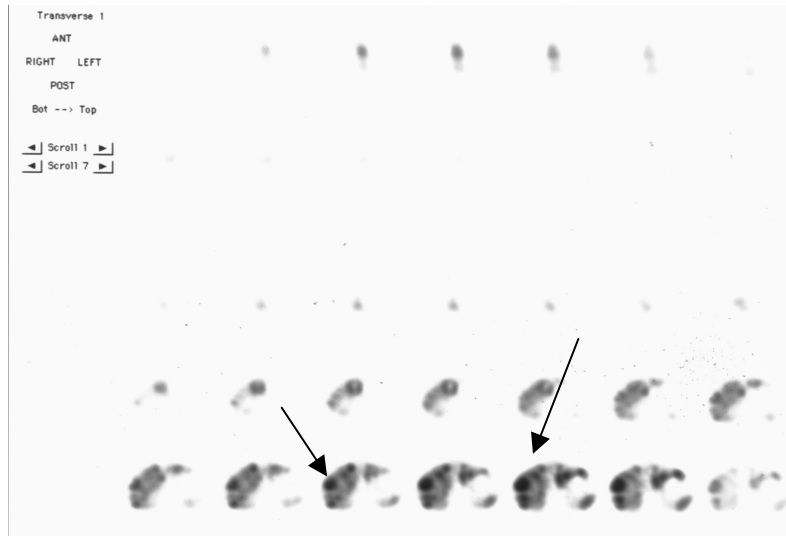
Dargestellt sind der Primarius im Mittelbauch ventral (max. SUV 6,4) sowie >20 Metastasen in der Leber. Es handelte sich um ein Dünndarm-Karzinoid, welches immunhistochemisch für Chromogranin A und Synaptophysin positiv war. PET und Octreotid-Szintigrafie waren gleichwertig bei der Darstellung dieses ausgedehnten Tumorprozesses.



**Abbildung 19:** PET koronar und sagittal (→Metastasenleber; - - - Primarius)



**Abbildung 20:** Octreo-Scan 4 Stunden p.i. koronar (→ Lebermetastasen)



Die Pfeile markieren die intrahepatischen Metastasen.

**Abbildung 21:** Octreo-Scan 1d p.i. transversal

Bei den 24 Patienten dieser Gruppe waren folgende Tumorentitäten zu finden:

- vier Insulinome ( alle intrapankreatisch)
- drei Gastrinome (alle intrapankreatisch)
- sechzehn Karzinoide (uneinheitliche Definition!)
- zwei Tumoren, die keiner der o.g. Gruppen zugeordnet werden konnten

Bei den nicht zuzuordnenden Tumoren handelte es sich, dem postoperativen pathologischen Befund und der zusätzlich durchgeführten immunhistochemischen Untersuchung zufolge, um neuroendokrine Tumoren des Pankreas (eine Gruppenzuordnung nach der aktuellen WHO-Klassifikation war pathologischerseits nicht erfolgt). Anhand der vorliegenden Befunde konnte keine genauere Zuordnung zu o.g. Gruppen erfolgen, lediglich der zu der gastroentero-pankreatischen Tumoren. Bei einem der beiden betroffenen Patienten (Patient 12) war keine immunhistochemische Untersuchung verfügbar (externe Untersuchung). Bei dem anderen Patienten (Patient 45) wurde Pankreasgewebe mit Anteilen eines neuroendokrinen Tumors gefunden, der für Synaptophysin positiv und für CGA, Gastrin, Glukagon, Insulin, Serotonin, VIP und Somatostatin negativ war. Der MIB-1 betrug weniger als 5%.

Aus der Gruppe der Karzinoide wurde Patient 51 zweimal zu zwei verschiedenen Untersuchungszeitpunkten gewertet. Das Karzinoid wurde zwischenzeitlich entfernt. Bei

dreizehn Patienten dieser lag der ursprüngliche Primarius intrapankreatisch, bei sieben dieser Patienten war er zum Untersuchungszeitpunkt noch vorhanden. Bei Patient 53 wurden im intrapankreatischen Tumor sowohl Anteile eines Insulinoms als auch eines Gastrinoms gefunden. Bei zehn Patienten lag der Primärtumor im übrigen Abdomen (Darm/nicht zuzuordnen). Bei fünf war er zum Untersuchungszeitpunkt noch nicht entfernt. Bei einem Patienten wurden (histologisch/immunhistochemisch gesichert) Metastasen eines Karzinoides in der Leber gefunden, ohne dass ein Primärtumor ausfindig gemacht werden konnte.

In allen diagnostischen Verfahren fanden sich insgesamt mehr als 123 Läsionen in der Leber. Extrahepatisch wurden mindestens 26 ossäre, 18 intraabdominale und drei intrathorakale (ohne Skelett) Metastasen erkannt.

Bei den **Insulinomen** (alle intrapankreatisch) konnte die Octreotid-Szintigrafie keinen einzigen Tumor nachweisen (n=0 von 4). Die PET konnte nur einen der vier Tumore zeigen (n=1; 25%), und zwar bei einem Patienten mit einer MEN I und einem gleichzeitig bestehenden Insulinom und Gastrinom. Die Darstellung der Teilkörper-PET war allerdings nur sehr flau. Die Computertomografie zeigte eine 1,5 cm große Raumforderung im Pankreaskopf. Eine histopathologische Untersuchung ergab im Processus uncinatus ein Gastrinom (5,5 x 3,5 x 2,5 cm), das für Chromogranin und Gastrin positiv war, und im Pankreaskopf ein Insulinom (3,5x3x1,5 cm), das für Chromogranin positiv war.

Somatostatin war ebenfalls nachweisbar.

Die MIB-1 bei den Patienten, bei denen die PET negativ war, betrug 1% (Patienten 1 und 19) und <1% (Patient 10).

Überlegene Verfahren waren die Computertomografie bzw. die Magnetresonanztomografie, weil sie allein in der Lage waren, als jeweils alleiniges Verfahren (bei drei Patienten CT, einmal MRT) den Primärtumor zu lokalisieren (n=4; 100%). Aufgrund fehlender „falsch positiver“ Befunde, ergab sich eine Spezifität von 100%.

Bei allen Patienten bestand zum Untersuchungszeitpunkt ein erhöhter Insulinspiegel bzw. ein erhöhtes C-Peptid.

Bei den **Gastrinomen** (n=3) war die PET nur bei einem Patienten in der Lage, den Primärtumor darzustellen (Patient 53; n=1; 33,3%). Auch die radiologischen Verfahren zeigten in diesem Fall lediglich den Primarius (n=1; 33,3%). Die Octreotid-Szintigrafie stellte dagegen die beiden übrigen Tumore dar (Patient 9 und 39; n=2; 66,7%). Bei Patient 53 war sie „falsch negativ“.

Bei Patient 9 war ein Rezidiv eines Gastrinoms vorhanden. Die MIB-1 dieses Tumors betrug <1%. Bei Patient 39 bestand ebenfalls ein Gastrinom-Rezidiv im Rahmen einer MEN 1. Die MIB-1 betrug <1%.

Bei allen Patienten lag zum Untersuchungszeitpunkt ein erhöhter Gastrinspiegel vor.

Von den 16 **Karzinoiden** war zum Zeitpunkt der Untersuchung bei acht Patienten noch ein Primärtumor vorhanden. Bei diesen acht Patienten konnte die PET in nur einem Fall den Primarius richtig darstellen. Der maximale SUV betrug hier 6,4. Die mehr als 20 hepatischen Metastasen wurden mit einem maximalen SUV von 6,2-7,9 abgebildet. Bei der histologischen Untersuchung ergab sich ein neuroendokriner Tumor des Dünndarms, der für Chromogranin und Synaptophysin positiv war.

Es wurden erhöhte Werte für 5-HIES und Serotonin im Serum gemessen. Eine zeitnah durchgeführte Octreotid-Szintigrafie sowie eine Computertomografie zeigten ebenfalls den Primarius sowie mehr als 20 Filiae.

Bei vier der acht Patienten waren Metastasen in der PET nachzuweisen, nicht aber der ursächliche Tumor (Pat. 25, 51, 72, 78). Bei zwei dieser Patienten war die Octreotid-Szintigrafie nicht nur in der Lage, eine größere Anzahl dieser Filiae darzustellen, sie vermochte auch, einen wahrscheinlichen Primarius sichtbar zu machen (Pat. 51, 78). Bei drei der acht Tumoren war die PET komplett negativ (Pat. 49, 58, 69), in einem sogar „falsch positiv“. Bei zwei dieser Fälle lag zum Untersuchungszeitpunkt eine ausgedehnte Metastasierung vor. Beim dritten Patienten war nur ein Primarius vorhanden (Pat. 69). Die Octreotid-Szintigrafie konnte in zwei dieser drei Fälle den Primärtumor (Pat. 58, 69) sowie eine Reihe Metastasen (Pat. 49, 58) darstellen. Sie war allerdings ebenfalls nicht in der Lage, einen möglichen Primärtumor bei Patient 49 zu lokalisieren (lediglich drei Metastasen).

In der Gruppe der Karzinoide gab es insgesamt mehr als 151 Metastasen, von denen mehr als 33 extrahepatisch und mindestens 118 intrahepatisch lokalisiert worden waren. Bezogen auf eine Gesamtherdzahl von 118 bei den Leberfiliae, zeigte die Octreotid-Szintigrafie 91 von diesen 118 (77,1%) und die PET 56 von 118 (47,5%) an. Die wahre Nachweisrate liegt wahrscheinlich v.a. bei der Octreotid-Szintigrafie deutlich höher, da in einigen Fällen so viele Metastasen detektiert wurden, dass man bei der Beurteilung auf Werte wie „>20 Metastasen“ zurückgriff. Bei sieben von 13 Patienten mit Leberfiliae (53,8%) war die PET vollständig negativ. Bei den extrahepatischen Metastasen stellte die Octreotid-Szintigrafie 28 von 33 (84,8%) dieser Herde dar. Ob dies die tatsächliche Anzahl extrahepatischer Läsionen ist, kann nicht beurteilt werden, da die radiologischen Verfahren nur in eingeschränkten Körperregionen Aussagen erlauben und man sich somit auf die Octreotid-

Szintigrafie aufgrund ihrer hohen Sensitivität und den dort sichtbaren Herden verlassen muß. Die PET machte sieben von 33 (21,2%) sichtbar.

Der Octreotid-Szintigrafie gleichwertig war die PET bei folgenden Patienten:

-Patient 29 (s.o.)

-Patient 71 : NET des Pankreas (entfernt), der das peripankreatische Fettgewebe und die Milzvene zum Operationszeitpunkt bereits infiltriert hatte. Es wurden 13 Lymphknoten-Metastasen gefunden. Im Leberexzizat fanden sich ebenfalls Absiedlungen dieses Tumors. Immunhistochemisch war er positiv für Gastrin, Insulin, Somatostatin, pankreatisches Polypeptid und Serotonin. Zum Untersuchungszeitpunkt war das Chromogranin A deutlich erhöht. Die PET stellte acht Metastasen dar, die CT und die Octreotid-Szintigrafie lediglich sieben. Dabei waren diese bzgl. der hepatischen Filiae aber leicht überlegen (PET: 4; Octreotid-Szintigrafie/CT: 5). Der maximale SUV betrug (bei Referenzmetastasen) 3,6-5. Die extrahepatischen Manifestationen stellte dagegen die PET besser dar (max. SUV bei einem Referenzherd 2,5). Die MIBG-Szintigrafie war hier vollständig negativ.

- Patient 72: hepatisch metastasierter hormoninaktiver neuroendokriner Pankreas-Tumor. Bei allen Verfahren (PET/Octreo-Scan/CT) ließen sich mehr als 20 Metastasen erkennen. Sowohl in der PET als auch in der Octreotid-Szintigrafie war ein Primarius aufgrund von Überlagerung nicht differenzierbar. Eine Computertomografie zeigte zusätzlich eine intrapulmonale Metastase, die in den nuklearmedizinischen Untersuchungen nicht sichtbar wurde.

Sowohl NSE als auch CA 19-9 und CEA waren deutlich erhöht.

Alle drei dieser Tumore waren sehr aggressiv und zeigten zum Untersuchungszeitpunkt bereits eine multiple Filiarisierung.

Komplett negativ war die PET bei folgenden Patienten:

-Patient 26: Lebermetastasen bei Z.n. Dünndarmkarzinoid. Acht Jahre zuvor waren drei Dünndarmkarzinomide entfernt worden. Serotonin im Serum, CEA und 5-HIES waren zum Untersuchungszeitpunkt deutlich erhöht. Im PET war deutlich ein stark anreichernder Prozeß paraaortal in Höhe der Bifurkation mit einem maximalen SUV von 10,8 abzulesen. Im weiteren Verlauf wurde in diesem Bereich eine Aortitis diagnostiziert. Also handelte es sich hier um einen „falsch positiven“ Befund. Die hepatischen Filiae (in der Octreotid-Szintigrafie zwei, in der CT drei) kamen nicht zur Darstellung.

-Patient 34: hepatisch metastasiertes Karzinoid (Pankreas; entfernt). Zum Untersuchungszeitpunkt waren 5-HIES i.U., VIP, Serotonin i.S. und Gastrin normwertig. In



der Octreotid-Szintigrafie waren zwei intensive Leberfoci sowie ein Herd im proximalen linken Femur zu sehen. Eine MRT der Leber zeigte eine Filia im Segment 2.

-Patient 49: Karzinoid (Carcinoma-of-unknown-Primary (CUP)) mit Lebermetastasen. In der Octreotid-Szintigrafie waren drei Leberherde zu erkennen. Ein Primarius war dagegen nicht nachweisbar. Serotonin i.S. und 5-HIES zeigten sich stark erhöht.

-Patient 51 (03/01): hepatisch metastasiertes Pankreas-Karzinoid mit Zustand nach (Z.n.) Pankreasteilresektion und Splenektomie (02.03.2001). Postoperativ wurden eine FDG-PET-Untersuchung, eine Octreotid-Szintigrafie und eine Coputertomografie durchgeführt. Dabei zeigten sich in der Octreotid-Szintigrafie fünf hepatische Metastasen. In der CT waren eine Größenprogredienz der bereits bekannten Leberfiliae sowie neu aufgetretene Herde (Referenzherd im Segment 7 von 3x3 auf 4,5x4 cm) zu erkennen. Zum Untersuchungszeitpunkt waren Chromogranin A, Serotonin i.S. und Gastrin erhöht bei normwertigem NSE. Die histologische Untersuchung ergab ein deutlich regressiv verändertes neuroendokrines Karzinom des Pankreas mit Infiltration der Milz, des proximalen Magens sowie einen Tumoreinbruch in parapankreatische venöse Gefäße (R0-Resektion). Der MIB-1 wurde mit 5% bestimmt. Die PET zeigte einen Herd im linken Oberbauch, der einem in der CT sichtbaren 5cm großen Serom im Resektionsgebiet entsprach (SUV 6,4). Ein Jahr später wurde eine Verlaufsuntersuchung durchgeführt. Die PET-Komponente des PET/CT zeigte jetzt fünf Lebermetastasen (max. SUV 5,2 und 5,1), im Octreo-Scan waren acht Herde sichtbar sowie ein Herd in Projektion auf den Pankreaskopf/Duodenum. In der MRT dieser Region gab es allerdings keinen Anhalt auf ein Rezidiv.

-Patient 56: primär hepatisch und peritoneal metastasiertes Dünndarmkarzinoid (Erstdiagnose (ED) 6/01); Z.n. Resektion. Histologisch handelte es sich um ein hochdifferenziertes neuroendokrines Karzinom der Leber und der Mesenterialwurzel mit multifokalen Infiltrationen im Dünndarmresektat und Infiltration der Subserosa (pT3 L1 pN0 pM1 G1). Immunhistochemisch war es für NSE, CGA und Synaptophysin positiv im Sinne eines klassischen Karzinoids. Zum Untersuchungszeitpunkt waren das Serotonin i.S. und das NSE erhöht bei normwertigem 5-HIES. Die PET zeigte sich komplett negativ. In der Octreotid-Szintigrafie sah man in der Leber zwei Herde, im mittleren Oberbauch zwei Herde, im Mediastinum einen Herd sowie einen flächigen Herd im proximalen Oberschenkel rechts. Letzterer wurde als „falsch positiv“ gewertet. Die Sonografie zeigte die Leber vollständig filiarisiert (im Octreo-Scan davon nur zwei sichtbar).

-Patient 58: Karzinoid mit bilobulären Lebermetastasen (CUP) ohne Größenprogredienz. Bei negativer PET/CT sah man in der Octreotid-Szintigrafie zwei Lebermetastasen (im CT

ca. 10) sowie einen Herd im linken Unterbauch ventral paramedian. In diesem Bereich wurde der Primarius vermutet. Dieser fand sich aber tatsächlich ca. zwei Monate später im terminalen Ileum mittels der MRT lokalisiert. Histologisch fand man in der Leber Infiltrate eines neuroendokrinen Karzinoms (immunhistochemisch kein Karzinoid), im terminalen Ileum ein bifokales 2 cm großes Karzinoid mit multiplen Manifestationen im mesenterialen Fettgewebe sowie Metastasen in mindestens fünf mesenterialen Lymphknoten (LK). Zum Untersuchungszeitpunkt waren 5-HIES und Serotonin i.S. deutlich und Gastrin geringfügig erhöht.

-Patient 69: Karzinoid d. term. Ileum (ED 4/01). Eine präoperativ durchgeführte PET-Untersuchung zeigte vier mediastinale (max. SUV 2,4-3,2) und fünf cervikale Herde (max. SUV 2,1 u. 1,7). Der maximale SUV der cervikalen Herde lag unterhalb des für den Goldstandard bei malignen Herden definierten maximalen SUV von 2,5. Die Anreicherungen im Mediastinum lagen dagegen oberhalb dieser Grenze und wurden somit als „falsch positiv“ gewertet, da sie von keiner weiteren Untersuchungsmethode ebenfalls nachgewiesen werden konnten und auch im Verlauf nicht mehr sichtbar wurden. Der Primarius stellte sich in der PET nicht dar. Im Gegensatz dazu zeigte die Octreotid-Szintigrafie den Primärtumor im rechten Unterbauch. Histologisch handelte es sich dabei um ein 1,5 cm großes neuroendokrines Karzinom des Ileum (pT2 pN1 (3/33)) mit einer starken positiven Reaktion mit Antikörpern gegen Chromogranin bzw. gegen Synaptophysin. Der MIB-1 betrug <1%.

Der Mittelwert des max. SUV bei der Gesamtheit der gastro-entero-pankreatischen Tumoren betrug  $4,1 \pm 2,3$  (Median 3,5). Da die PET jeweils nur ein Insulinom, ein Gastrinom und einen Primarius bei den Karzinoiden darstellte, konnten der Mittelwert und die Standardabweichung hier nicht berechnet werden. Karzinoidmetastasen wurden durchschnittlich mit einem maximalen SUV von  $3,99 \pm 1,8$  dargestellt (Median 3,9).

Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse der Untersuchungen bei den gastroentero-pancreatischen Tumoren. Gegenübergestellt werden hier die einzelnen Patienten der Gruppe, die Befunde der jeweiligen zum Einsatz gekommenen Untersuchungsverfahren inklusive der zum Untersuchungszeitpunkt vorhandenen Tumorbefunde (Primarius und/oder Metastase vorhanden?) sowie auch der Tumorgröße und einem Hinweis, ob die Diagnose histopathologisch gesichert wurde. In Spalte zwei findet sich ein Hinweis, ob 5-HIES bzw. Serotonin i.S. zum Untersuchungszeitpunkt erhöht waren. Findet sich in dieser Zeile nur ein einziges Wort, waren beide Parameter in gleicher Weise verändert (erhöht = beide erhöht etc.).

**Tabelle 9:** Ergebnisse bei den gastro-entero-pankreatischen Tumoren (Anzahl der dargestellten Herde mit jedem Untersuchungsverfahren)

Dritte Spalte: Was war zum Untersuchungszeitpunkt noch vorhanden? Primarius und/oder Metastasen?

Patient Nr./ Geschlecht / Alter (Jahre)	5- HIES/Seroto nin i.S.	Primarius u/o Metastase	<u>PET</u> (max. SUV) <u>Metastase</u> <u>n</u>	<u>PET</u> (max. SUV) <u>Primariu</u> <u>s</u>	Radiolo- gische Diagn.	Octreotid- Szintigra- fie	Tumor größe (cm)	Histo
1/m/41	n.b.	P		Neg.	1 P	Neg.	1,5	Ja
4/m/63	Erhöht/n.b.	M	2 (2,5;3,3)			10 Herde	R 3	Ja
9/m/61	n.b.	P		Neg.	Neg.	1 Herd	n.b.	Nein
10/m/36	norm/norm	P		Neg.	1 P	neg.	1,5	Ja
12/m/52	n.b.	P/M	>15 (3,8-8)	Neg.	>15 M	>15 M	P 1,5	Nein
18/w/78	Erhöht	P/M	2 (1,1;1,2)	Neg.	2 M	3 M	13; 5	Ja
19/w/82	n.b.	P		Neg.	1 P	Neg.	1	Ja
25/w/49	Erhöht/n.b.	P/M	7 (2,5-4,4)	Neg.	>14 M	>12 M	6	Ja
26/m/64	Erhöht	M	Neg.		3 M	2 M	2,8-3,3	Ja
29/m/57	Erhöht	P/M	>21 (6,2-7,9)	1 (6,4)	>21P+M	>21 P+M	P 3	Ja
34/m/40	norm/norm	M	Neg.		1 M	3 M	n.b.	Ja
39/m/47	n.b.	P		Neg.	Neg.	1 P	1	Nein
45/m/32	n.b./norm	P		Neg.	1 P	1 P	1	Ja
49/m/28	Erhöht	P/M	Neg.	Neg.		>3 M	n.b.	Nein
51/m/50	n.b./Erhöht	P/M	1	Neg.	5 M	5 M+P	R 4,5	Ja
51/m/51	n.b./Erhöht	M	5 (5,1; 5,2)		8 M	9 M	R 6,5	Ja
53/w/47	n.b.	P		1	1 P	Neg.	5,5	Ja
56/w/73	Erhöht	M	Neg.		>6 M	4 M	R 2,9	Ja
58/w/59	Erhöht	P/M	Neg.	Neg.	>10 M	3 M	2	Ja
69/w/50	norm/norm	P/M	Neg.	Neg.		1 P	1,5	Ja
71/m/56	n.b.	M	8 (2,5-5)		7 M	7 M	R 3,5	Ja
72/m/32	n.b.	P/M	>20	Neg.	>21 M	>20 M	n.b.	Ja
74/m/73	Erhöht	M	Neg.		>7 M	>4 M	R 9	Ja
78/w/72	n.b.	P/M	1 (3,5)	Neg.	10 M	10 M	R 3,2	Ja

**P**=Primarius      **M**=Metastasen      **n.b.**=nicht bestimmt

**R**= Referenzläsion/-metastase

### 3.5 Sonstige NET

Die Gruppe der sonstigen NET bestand aus fünf Patienten und drei Negativkontrollen. Es handelte sich um drei pulmonale Karzinoide (Patienten 21, 54, 60), ein neuroendokriner Tumor der Keilbeinhöhle (Patient 52) und ein atypisches Karzinoid des Thymus (Patient 76). Zum Untersuchungszeitpunkt war nur noch in zwei Fällen ein Primärtumor vorhanden. Sowohl die [<sup>18</sup>F]FDG-PET als auch die [<sup>111</sup>In]Pentretotide-Szintigrafie waren in der Lage, diese darzustellen. Eine Metastasierung war in drei Fällen erfolgt (bei bereits entferntem Primarius). Beide Verfahren zeigten auch diese auf (unabhängig von der Zahl).

Für die PET ergab sich eine Sensitivität, eine Spezifität, ein positiver prädiktiver und ein negativer prädiktiver Wert von 100%, da sämtliche tumorösen Herde richtig angezeigt wurden. Gleiches gilt für die Octreotidszintigrafie.

Eine zusätzliche [<sup>123</sup>I]MIBG- Szintigrafie wurde nur zweimal durchgeführt. Dabei war sie einmal richtig positiv und einmal richtig negativ.

Die läsionsbasierte Auswertung ergab für die PET >60 dargestellte Herde in 5 Untersuchungen (ca.12/Untersuchung) und für die Octreotid-Szintigrafie >30 Läsionen in 5 Untersuchungen (ca. 5/Untersuchung).

Vergleicht man beide Verfahren direkt miteinander, so ist die [<sup>18</sup>F]FDG-PET der [<sup>111</sup>In]Pentretotide-Szintigrafie in ca. 60% der Fälle überlegen (in 40% deutlich, in 20% leicht). In ungefähr 40% der Fälle sind die beiden Verfahren etwa gleichwertig. Die Octreotid-Szintigrafie war der PET bei keinem der Patienten überlegen. Zusätzlich stellte die PET fast doppelt so viele Läsionen pro Untersuchung dar wie die Octreotidszintigrafie.

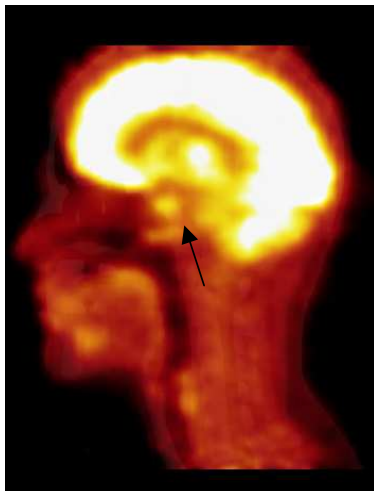
Die parallel erfolgte radiologische Bildgebung zeigte ähnlich viele tumoröse Raumforderungen wie die [<sup>18</sup>F]FDG-Positronen-Emissions-Tomografie. Es ergab sich eine Sensitivität von 100%. Der positive prädiktive Wert lag allerdings mit 71,4% deutlich unter dem der PET aufgrund von zwei „falsch positiven Befunden (Patienten 62 und 73).

Eine Übersicht der Ergebnisse aus dieser Gruppe findet sich in Tabelle 10 (S. 62). Auf den Seiten 61 und 62 sind Bildbeispiele zweier Patienten zu sehen (NET der Keilbeinhöhle bzw. hepatisch metastasiertes Bronchial-Karzinoid; Abb. 22 bis 25).

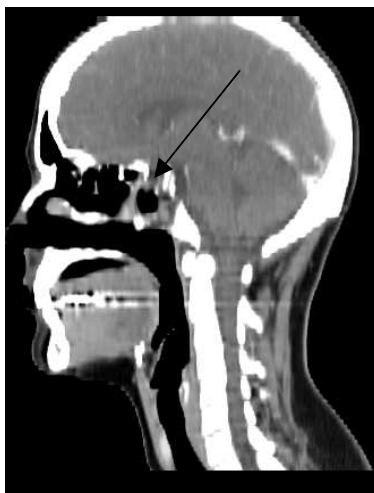
**Abbildung 22-24:** Beispiel einer Patientin dieser Gruppe mit einem die Schädelbasis infiltrierenden NET der Keilbeinhöhle (-----→ Primärtumor).



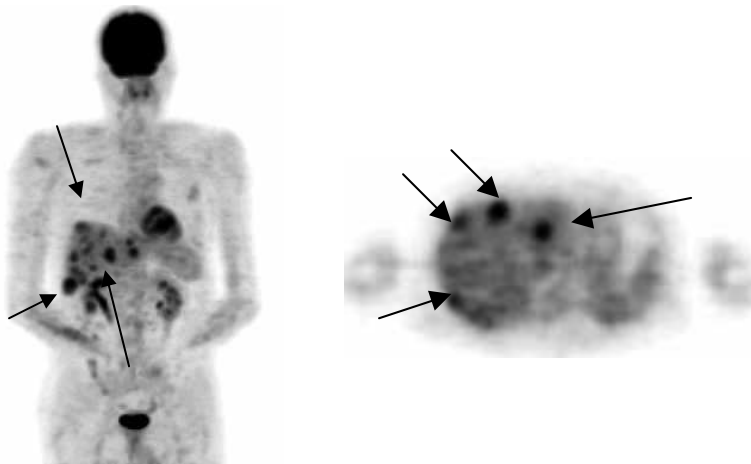
**Abbildung 22:** PET/CT



**Abbildung 23:** PET-Komponente



**Abbildung 24:** CT-Komponente



**Abbildung 25:** Weiterer Patient dieser Gruppe mit metastasiertem Bronchial-Karzinoid (→Metastasen). Die Untersuchung erfolgte ein Jahr nach der Erstdiagnose eines Bronchial-Karzinoids. Damals wurde eine Lungen-Teilresektion links durchgeführt. Die jetzige PET-Untersuchung zeigte ca. 17 hepatische Filiae mit einem maximalen SUV von 4,1-6,9. Im Vergleich waren in der CT ca. 14 und in der Octreotid-Szintigrafie ungefähr fünf schwächere Herde zu sehen. Die PET war der Octreotid-Szintigrafie hinsichtlich der Anzahl sowie der Speicherintensität der Herde deutlich überlegen. Da der Patient ausschließlich Lebermetastasen besaß, wurde eine Lebertransplantation geplant. Der Patient verstarb auf der Warteliste.

**Tabelle 10:** Übersicht der Ergebnisse der sonstigen neuroendokrinen Tumoren (Anzahl der dargestellten Herde mit jedem Untersuchungsverfahren)

Patient Nr/ Geschlecht/ Alter (Jahre)	5- HIES/CGA	Primarius u/o Metastase	FDG-PET (max. SUV) <u>Metasta- sen</u>	FDG- PET (max. SUV) <u>Primari- us</u>	MIBG- Szinti- grafie	Octreotid- Szintigra- fie	Tumor (cm)	Histo
21/m/64	Erhöht	M	21 (4,1; 3,5)		4 M	6 M	n.b.	Ja
52/w/25	norm/norm	P		1 (4,8)		1 P	n.b.	Ja
54/m/50	Erhöht/n.b.	M	18 (4,1-6,9)			5 M	M 6,1	Nein
60/m/62	Erhöht	M	18 (2,7-4,6)			>15 M	n.b.	Ja
76/m/20	n.b./erhöht	P		1 (3,3)		1 P	3	J

P=Primarius M=Metastasen n.b.= nicht bestimmt

Dritte Spalte: Was war zum Untersuchungszeitpunkt noch vorhanden? Primarius und/oder Metastasen? Tumor: Größte Ausdehnung

### 3.6 Nicht-klassifizierbare NET

Als nicht-klassifizierbar galten die Tumore, deren Ursprung (Primarius) nicht detektiert werden konnte und die somit keinem Organsystem (z.B. dem Gastrointestinaltrakt) zugeordnet werden konnten. In der überwiegenden Mehrheit der Fälle handelte es sich hierbei um Patienten mit dem Befund v.a. hepatischer Metastasen (Patienten 6, 14, 17, 38, 46, 47, 65, 68, 75), seltener auch in anderen Lokalisationen (Patient 32: mesenteriale Metastasen; Patient 68: hepatische und ossäre Metastasen), die histologisch einem neuroendokrinen Primärtumor zugeordnet werden konnten, dieser aber im Verlauf mittels sämtlicher zur Verfügung stehender Diagnoseverfahren nicht detektiert werden konnte. Diese Patienten konnten somit keiner der anderen Gruppen zugeordnet werden, da sie unter der Diagnose „Carcinoma of unknown primary“ (CUP) verblieben.

Problematisch bei der Klassifizierung zeigten sich die Patienten 17, 36 und 47. Diese mussten letztlich in dieser Gruppe subsummiert werden, da zwar mittels nuklearmedizinischer Verfahren der dringende Verdacht auf einen möglichen Primärtumor geäußert wurde (Patient 17 -> Octreotid-Szintigrafie: Herd im mittleren Unterbauch; Patient 36 -> Octreotid-Szintigrafie: ventromedial des rechten Nierenhilus; Patient 47 -> PET + Octreotid-Szintigrafie: Herd rechter Oberbauch, PET SUV 10,2 !), die Befunde aber bis Januar 2005 histopathologisch nicht gesichert wurden. Daher galt der Primärtumor in diesen Fällen nach unserer Definition weiter als nicht detektiert, wurde aber in der Auswertung als positiver Primärtumorbefund gewertet, da aufgrund der Tracerakkumulation es sich hierbei mit einer hohen Wahrscheinlichkeit um den gesuchten Ursprungsherd handelt.

Insgesamt wurden in diese Gruppe elf Patienten eingestuft. Ihnen wurden vier passende Negativkontrollen zugeordnet. Zu diesen Kontrollen zählten Patienten mit einem nicht bestätigten Verdacht auf ein Karzinoid oder einem anderen neuroendokrinen Tumor. Bei zehn Patienten war der Primärtumor noch vorhanden. Die PET konnte hier nur einen einzigen sicher darstellen (Patient 47; NET der rechten Nebenniere). In einem Fall war das Ergebnis fraglich (Patient 6: hepatisch metastasierter NET (CUP); immunhistochemisch negativ). Bei Patient 47 war in der PET und in der Octreotid-Szintigrafie der gleiche Herd sichtbar. Das PET-Signal war aber jedoch schwächer als es in der Octreotid-Szintigrafie zum Ausdruck kam (max. SUV 10,2). Immunhistochemisch besaß der Tumor eine schwache Chromogranin A-Expression. Außerdem war er positiv für Zytokeratin und NSE.

Die [<sup>111</sup>In]Pentretotide-Szintigrafie zeigte von den zehn noch vorhandenen Primärtumoren drei (30%). Die in einigen Fällen durchgeführte [<sup>123</sup>I]MIBG- Szintigrafie (n=4) stellte keinen der drei möglichen Primarien dar.

Auch mittels der radiologischen Bildgebung waren nur zwei von sieben (28,6%) der vorhandenen Primärtumoren zu visualisieren. Bei Patient 32 wird der Primarius fraglich dargestellt. Die nuklearmedizinischen Verfahren waren in diesem Fall beide „falsch positiv“ (siehe unten).

Im Falle einer vorhandenen Metastasierung schnitten alle genannten Verfahren deutlich besser ab. Sowohl PET als auch Octreotid-Szintigrafie zeigten in acht von neun Fällen Metastasen (88,9%). Dies gelang der [<sup>123</sup>I]MIBG- Szintigrafie nur bei einem von drei Patienten (33,3%). Mit der radiologischen Bildgebung wurden sieben von sieben Patienten mit Metastasen identifiziert (100%). In drei Fällen stellte die Octreotid-Szintigrafie mehr metastatische Herde dar als die PET. Diese zeigte bei zwei Patienten (Patient 6 und 75) Metastasen, die in der Octreotid-Szintigrafie komplett negativ waren. Bei den Metastasen, bei denen die Octreotid-Szintigrafie überlegen war, war die PET nie vollständig negativ.

#### Ergebnis der patientenbezogenen Auswertung:

-PET: Sensitivität 47,1%, Spezifität 80%, positiver prädiktiver Wert 88,9%, negativer prädiktiver Wert 30,8%.

Der niedrige negative prädiktive Wert sowie die niedrige Sensitivität kommen durch die neun „falsch negativen“ Befunde zustande. Ein „falsch positives“ Ergebnis verursachte eine niedrigere Spezifität sowie einen reduzierten positiven prädiktiven Wert. Bei dem falsch positiven Patienten (Nr. 32) handelte es sich um einen mesenterial metastasierten neuroendokrinen Tumor (CUP) mit einem MIB-1 <1% und erhöhtem Chromogranin A. Die PET zeigte eine verstärkte Glukoseutilisation der Magenwand. Im Verlauf wurde ein Morbus Ménétrier und eine Gastritis diagnostiziert. Auch die Octreotid-Szintigrafie zeigte bei diesem Patienten einen falsch positiven Befund. Hier war ventral des linken Nierenhilus ein Herd zu sehen, der sich nicht mit dem PET-Befund deckte. In der MRT-Untersuchung von 03/2002 zeigte sich ein Weichteilplus der dorsalen Magenwand. Die einen Monat später durchgeführte MRT ergab ein Weichteilplus bauchdeckennah im Mittelbauch paramedian links. Hier wurde der Primarius vermutet. Im Dezember desselben Jahres erfolgte eine partielle Resektion des Pankreasschwanzes und eine partielle Dünndarmresektion bei Metastasen eines NET unbekannten Ursprungs. Der in der PET und in der MRT gesehene Tumor der Magenhinterwand konnte intraoperativ dem Pankreasschwanz zugeordnet werden. Es handelte sich hierbei um eine Induration und nicht um einen neuroendokrinen Tumor.



-Octreotid-Szintigrafie: Sensitivität 57,1%, Spezifität 80%, positiver prädiktiver Wert 88,9%, negativer prädiktiver Wert 40%.

Die niedrige Sensitivität sowie der negative prädiktive Wert wurden auch hier durch den falsch positiven Befund bei oben beschriebenem Patienten bedingt. Die Zahl der falsch negativen Befunde (n=6) ist jedoch deutlich niedriger als in der PET (n=9). Dadurch fallen die Sensitivität und der negative prädiktive Wert höher aus als bei der PET.

Bezogen auf die Anzahl der dargestellten Läsionen ergibt sich folgendes Bild:

In der [<sup>18</sup>F]FDG-PET kamen mehr als 65 Läsionen in 11 Untersuchungen (ca. 5,9 pro Untersuchung) zur Darstellung. Die [<sup>111</sup>In]Pentretotide-Szintigrafie zeigte in 11 Untersuchungen mehr als 71 Läsionen (ca. 6,5 pro Untersuchung). Die radiologische Bildgebung kam auf mehr als 67 Läsionen in 7 Untersuchungen (ca. 9,6 pro Untersuchung). Damit war sie den beiden nuklearmedizinischen Verfahren deutlich überlegen.

Bei einem direkten Vergleich von PET und Octreotid-Szintigrafie stellt sich bei diesen Tumoren letzteres als das geringfügig überlegene Verfahren heraus. Es war der PET in 45,5% der Fälle überlegen, in 18,2% waren beide Verfahren gleichwertig. Die PET wiederum war der Octreotid-Szintigrafie in nur 36,4% der Fälle überlegen. Bei 54,4% der Fälle wäre also die [<sup>18</sup>F]FDG-PET eine gute Wahl zur Diagnostik gewesen, bei 63,7% der Patienten hätte man aber mit der [<sup>111</sup>In]Pentretotide-Szintigrafie eine gute oder bessere diagnostische Aussagekraft erzielt.

Bei sieben Patienten erfolgte zeitnah eine radiologische Bildgebung. Davon waren in drei Fällen die Ergebnisse der PET und die der BG etwa gleichwertig. In vier Fällen war sie der PET aber deutlich überlegen, vor allem hinsichtlich der Anzahl der dargestellten Tumormanifestationen. Es gab aber auch drei Patienten (Nr. 62,64,73) bei denen die radiologische Diagnostik eine Tumormanifestation zeigte, obwohl die Patienten tumorfrei waren. Hier waren die nuklearmedizinischen Untersuchungen überlegen.

Tabelle 11 zeigt noch einmal eine Übersicht der Patienten inklusive der Ergebnisse der nuklearmedizinischen Untersuchungen.

**Tabelle 11:** Zusammenfassung der Ergebnisse bei den nicht-klassifizierbaren neuroendokrinen Tumoren (Anzahl der dargestellten Herde mit jedem Untersuchungsverfahren)

Gegenüberstellung der jeweils in dieser Gruppe subsummierten Patienten, der Befunde der drei zur Verfügung stehenden nuklearmedizinischen Verfahren (hier Unterteilung PET nach Primarius und Metastase, obwohl die Primärtumordarstellung innerhalb dieser Gruppe als problematisch angesehen werden muss, siehe Ausführungen S. 63), Tumorgröße und histologischer Sicherung. Die zweite Zeile zeigt, ob zum Untersuchungszeitpunkt die Laborwerte bezüglich 5-HIES oder CGA verändert waren (bei lediglich einem Wort waren beide Werte erhöht, normwertig oder nicht bestimmt).

Patient Nr/ Geschlecht/ Alter (Jahre)	5-HIES/CGA	Primarius u/o Metastase	FDG-PET (max. SUV) <u>Metastasen</u>	FDG-PET (max. SUV) <u>Primarius</u>	MIBG- Szinti- grafie	Octreotid- Szintigra- fie	Tumor (cm)	Histo
6/w/69	erhöht/n.b.	P/M	11 (3,6-6,9)	Neg.	4 M	Neg.	n.b.	Ja
14/m/60	n.b.	M	Neg.			1 M	3	Ja
17/w/48	n.b./erhöht	P/M	1 (3,5)	Neg.		5 M; 1 P	R 3,8	Ja
32/m/33	norm/erhöht	M	Neg.			Neg.	n.b.	Nein
36/m/60	norm/erhöht	P		Neg.		1 P	n.b.	Nein
38/w/43	norm/n.b.	P/M	>20 (6,2-14)	Neg.		>17 M	R 5	Ja
46/w/64	n.b.	P/M	>20 (5,6-9,3)	Neg.	1 M	>20 M	n.b.	Ja
47/m/59	norm.	P/M	1	1 (10,2)	Neg.	1 M; 1 P	M 10,5	Ja
65/w/60	norm.	P/M	1 (3,0)	Neg.		5 M	n.b.	Ja
68/w/62	erhöht	P/M	3 (2,5; 3,7)	Neg.	Neg.	17 M	n.b.	Ja
75/m/41	norm/n.b.	P/M	1 (6,2)	Neg.		Neg.	n.b.	Ja

P=Primarius    M=Metastasen    n.b.= nicht bestimmt    R=Referenzherd

Histo= erfolgte eine histologische Sicherung -> hier entweder Metastase oder Referenzherd, der ebenfalls eine Metastase darstellt, die aber bei multiplen Filiae exemplarisch gewählt wurde)

In den Tabellen 12-19 erfolgt noch einmal eine Darstellung der Ergebnisse der gesamten Untersuchung im Überblick (S.67-71).

**Tabelle 12:** Nochmalige Übersicht der Ergebnisse der gesamten Untersuchung nach Gruppen untergliedert

<u>Pat.</u>	<u>Histologie</u>	<u>Labor(path)</u>	<u>FDG-PET</u>	<u>Vergl.</u>	<u>ESL</u>
Herdzahl(max.SUV)					
<b><u>GRUPPE 1</u></b>					
5	TSHom	TSH	1 Herd(5,5)	=	Octreo: 1 Herd
<b><u>GRUPPE 2</u></b>					
24	NSD-Adenom	Ca: 10,8 mg/dl PTH: 208 pg/ml	neg.	=	Sestamibi: neg.
42	NSD-Adenom	Ca: 11,5 mg/dl PTH: 191 pg/ml	1 Herd	=	Octreo: 1 Herd
43	NSD-Adenom	Ca: 12,7 mg/dl PTH: 1140 pg/ml	17 Herde(falsch pos)	<	Sestamibi:1 Herd
55	NSD-Ca (neuroendokrin)	Ca: 13 mg/dl PTH 858 pg/ml	5 Herde (falsch pos)	<	Sestamibi:2 Herde
70	NSD-Adenom	Ca: 11,4 mg/dl PTH : 175 pg/dl	1 Herd	= >	Sestamibi: 1 Herd; Octreo: neg.
Referenzwerte: Ca++: 8,5 – 10,5 mg/dl; Parathormon intakt: 18 – 50 pg/ml					
<b><u>GRUPPE 3</u></b>					
2	Phäochromozytom	Adr/Nor.i.U; NSE	1 Herd (falsch pos)	= <	MIBG: neg; Octreo: 1 Herd
3	Phäochromozytom	Adr/Nor.i.U; CGA	2 Herde (1,9;2,5)	= =	MIBG: 2 Herde; Octreo: 2 Herde
7	Phäochromozytom	n.b.	1 Herd (16,1)	> >	MIBG: 1 fragl. Herd; Octreo: neg.
8	Phäochromozytom (neuroblast.diff.)	Adr/Nor.i.U	1 Herd (3,8)	>	MIBG: neg.
16	metast.Phäochrom. Meta/Normetanephri.i.U	38 Herde(Prim 14,8)	>	>	MIBG:15Herde; Octreo:15Herde
23	Phäochromozytom	Adr/Nor.i.U	neg.	<	MIBG: 1 Herd
28	metast. Paragangliom	Nor.i.U; CGA	8 Herde(4-12,1)	> =	MIBG: neg.; Octreo: 8 Herde
33	Phäochromozytom	Adr/Nor.i.U; CGA	2 Herde(5,5;7)	> >	MIBG: neg.; Octreo: neg.
37	metast.Phäochrom.	Nor i.U., CEA	2 Herde(7;7,6)	>	MIBG: neg.
37	metast.Phäochrom.	Nor i.U., CEA	3 Herde(3,9;4,5)	>	MIBG: neg.

<u>Pat.</u>	<u>Histologie</u>	<u>Labor(path)</u>	<u>FDG-PET</u>	<u>Vergl.</u>	<u>ESL</u>
Herdzahl(max.SUV)					
48 metast. Paragangliom	n.b.		>15 Herde(2,4-9)	>	MIBG: neg.;
				=	Octreo: >15 Herde
61 Paragangliom	Nor.i.U; CGA		1 Herd(14,4)	>	MIBG: neg.;
					Octreo: neg.
63 Neuroblastom	CGA, NSE, Serotonin; Kat.norm		4 Herde	>	MIBG: neg.;
				<	Octreo: 5 Herde
66 metast. Paragangliom	CGA		4 Herde (4,7-6)	>	MIBG:neg;
				=	Octreo:5 Herde
77 Phäochromozytom	CEA; Nor/Adr norm.		1 Herd(2,6)	=	MIBG: 1 Herd;
				>	Octreo: neg.

#### GRUPPE 4

1 Insulinom	Insulin		neg.	=	Octreo: neg.
4 metast. Karzinoid	5-HIES		2 Herde(2,3; 3,3)	<	Octreo: 10 Herde
9 Gastrinom	Gastrin		neg.	<	Octreo: 1 Herd
10 Insulinom	C-Peptid; Insulin norm.		neg.	=	Octreo: neg.
12 metast. NET/Pankreas	NSE		>15 Herde(3,8-8)	<	Octreo: > 15 Herde
18 metast. Karzinoid	5-HIES; CGA, Serotonin		2 Herde(1,2; 1,1)	<	Octreo: 3 Herde
19 Insulinom	Insulin; C-Peptid		neg.	=	Octreo: neg.
25 metast. Karzinoid	NSE, CGA, CEA, 5-HIES		7 Herde(Ref.4,4)	<	Octreo: >12 Herde
26 metast. Karzinoid	Serotonin, CEA, 5-HIES		1 Herd(10,8)	<	Octreo: 2 Herde
29 metast. Karzinoid	5-HIES, Serotonin		>21 Herde(6,2-7,9)	(>)	Octreo: >21 Herde
34 metast. Karzinoid	norm.		neg.	<	Octreo: 3 Herde
39 Gastrinom	Gastrin, CGA		neg.	<	Octreo: 1 Herd
45 NET d. Pankreas	PP; sonst norm.		neg.	<	Octreo: 1 Herd
49 metast. Karzinoid	Serotonin, 5-HIES		neg.	<	Octreo: >3 Herde
51 metast. Karzinoid	CGA, Serotonin, Gastrin		1 Herd (falsch pos;3,4)	<	Octreo: 5 Herde
51 metast. Karzinoid	NSE, CGA, Serotonin		5 Herde (Ref 5,2)	<	Octreo: 9 Herde;
				>	MIBG: neg.
53 Gastrinom/Insulinom	CGA, Gastrin, nü-Insulin		1 Herd	>	Octreo : neg.
56 metast. Karzinoid	5-HIES, NSE, CGA, Serotonin		neg.	<	Octreo: 5 Herde
58 metast. Karzinoid	Serotonin, Gastrin, 5-HIES		neg.	<	Octreo: 3 Herde
69 Karzinoid	Serotonin u. 5-HIES norm.		neg.	<	Octreo: 1 Herd
71 metast. NET Pankreas	CGA		8 Herde(2,3-5)	=	Octreo: 7 Herde
72 NET d. Pankreas	NSE		>20 Herde	=	Octreo: >20 Herde
74 metast. Karzinoid	CGA, Serotonin, 5-HIES, NSE		neg.	<	Octreo: >4 Herde

<u>Pat.</u>	<u>Histologie</u>	<u>Labor(path)</u>	<u>FDG-PET</u> Herdzahl(max.SUV)	<u>Vergl.</u>	<u>ESL</u>
				=	MIBG:neg
78	metast. Karzinoid	n.b.	1 Herd (3,5)	<	Octreo: 10 Herde

### GRUPPE 5

21	Karzinoid d.Lunge	NSE, CGA, 5-HIES	21 Herde(3,5-4,1)	>	Octreo: 6 Herde;
				>	MIBG: 4 Herde
52	NET d. Keilbeinhöhle	neg.	1 Herd (4,8)	=	Octreo: 1 Herd
54	metast.Bronchial-Karzinoid				
		5-HIES, Serotonin	18 Herde(1,9-6,9)	>	Octreo: 5 Herde
60	metast.Bronchial-Karzinoid				
		CGA, NSE, 5-HIES	18 Herde(2,7-4,6)	=	Octreo: >15 Herde
76	atyp. Karzinoid Thymus	NSE, CGA	2 Herde (2,9; 3,3)	>	Octreo: 1 Herd

### GRUPPE 6

6	metast.NET(CUP)	5-HIES norm.	>11 Herde (3,9-6,9)	>	Octreo: neg.
14	metast. NET(CUP)	n.b.	neg.	<	Octreo: 1 Herd
17	metast. NET(CUP)	CGA	1 Herd(3,5)	<	Octreo: 6 Herde
32	metast. NET(CUP)	CGA; 5-HIES norm.	1 Herd	<	Octreo: 1 Herd
36	NET	Gastrin, CGA; 5-HIES norm.	neg.	<	Octreo: 1 Herd
38	metast. NET(CUP)	VIP; 5-HIES norm.	>20 Herde(6,2-14)	>	Octreo: >17 Herde
46	metast. NET(CUP)	NSE norm.	>20 Herde(1,2-9,3)	=	Octreo: >20 Herde;
				>	MIBG:1 Herd
47	metast. NET d. NN	norm.	2 Herde (10,2)	=	Octreo: 2 Herde
				>	MIBG: neg.
65	metast. NET(CUP)	norm.	1 Herd(3)	<	Octreo: 5 Herde
68	metast. NET(CUP)	5-HIES, Serotonin, CGA	3 Herde(2,4-3,7)	>	Octreo: 17 Herde;
				>	MIBG:neg.
75	metast. NET(CUP)	norm.	1 Herd(6,2)	>	Octreo: neg.

Labor (path): erhöhte Tumormarker

n.b.: nicht bestimmt

**Tabellen 14-19:** Tabellarische Übersicht des Gesamtergebnisses

<u>Nebenschilddrüsen-Tumore</u>	FDG-PET	Octreotid-Szintigrafie	Mibi-Szintigrafie	Radiologische Diagnostik
Sensitivität	50%	50%	60%	80%
Spezifität	33,3%	100%	100%	
PPW	60%	100%	100%	80%
NPW	25%	50%	33,3%	
Läsionen/Untersuchung	0,5	0,5	0,8	0,8

<u>Sympatho-adrenerge Tumore</u>	FDG-PET	Octreotid-Szintigrafie	MIBG-Szintigrafie	Radiologische Diagnostik
Sensitivität	81,5%	66,7%	31,3%	93,3%
Spezifität	71,4%	100%	100%	
PPW	86,7%	100%	100%	66,7%
NPW	62,5%	33,3%	31,3%	
Läsionen/Untersuchung	6,4	5,4	1,5	0,8

<u>Gastroentero-pancreatische Tumore</u>	FDG-PET	Octreotid-Szintigrafie	MIBG-Szintigrafie	Radiologische Diagnostik
Sensitivität	33,3%	69%	-----	80%
Spezifität	75%	78,6%	-----	
PPW	71,4%	87%	-----	80%
NPW	37,5%	55%	-----	
Läsionen/Untersuchung	3,6	5,9	-----	6,8

<u>Sonstige NET</u>	FDG-PET	Octreotid-Szintigrafie	MIBG-Szintigrafie	Radiologische Diagnostik
Sensitivität	100%	100%	-----	100%
Spezifität	100%	100%	-----	
PPW	100%	100%	-----	71,4%
NPW	100%	100%	-----	
Läsionen/Untersuchung	12	6	4	10,2

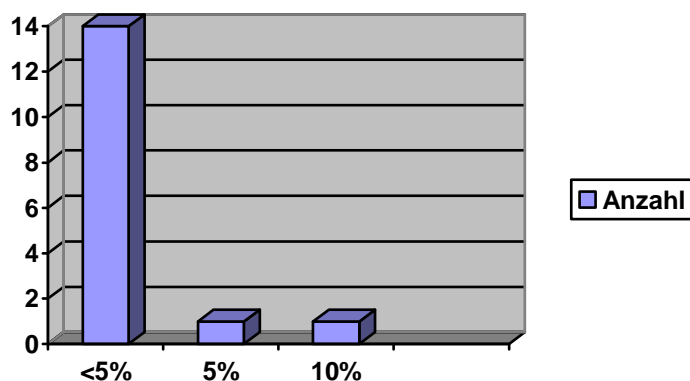
<u>Nicht- klassifizierbare NET</u>	<b>FDG-PET</b>	<b>Octreotid- Szintigrafie</b>	<b>MIBG- Szintigrafie</b>	<b>Radiologische Diagnostik</b>
<b>Sensitivität</b>	47,1%	57,1%	-----	
<b>Spezifität</b>	80%	80%	-----	
<b>PPW</b>	88,9%	88,9%	-----	
<b>NPW</b>	30,8%	40%	-----	
<b>Läsionen/Untersuchung</b>	5,9	6,5	-----	9,6

### 3.7. MIB-1/ Ki-67

Herde, die von der Positronen-Emissions-Tomografie nicht erfasst wurden, hatten eine mittlere Größe von 2,4 +/- 1,8 cm (Median 2,1). PET-negative Metastasen waren im Durchschnitt größer (2,87 +/- 2,2 cm; Median 2,8) als die Primarien, die bei diesem Verfahren nicht dargestellt wurden (1,8 +/- 1,29 cm; Median 1,5).

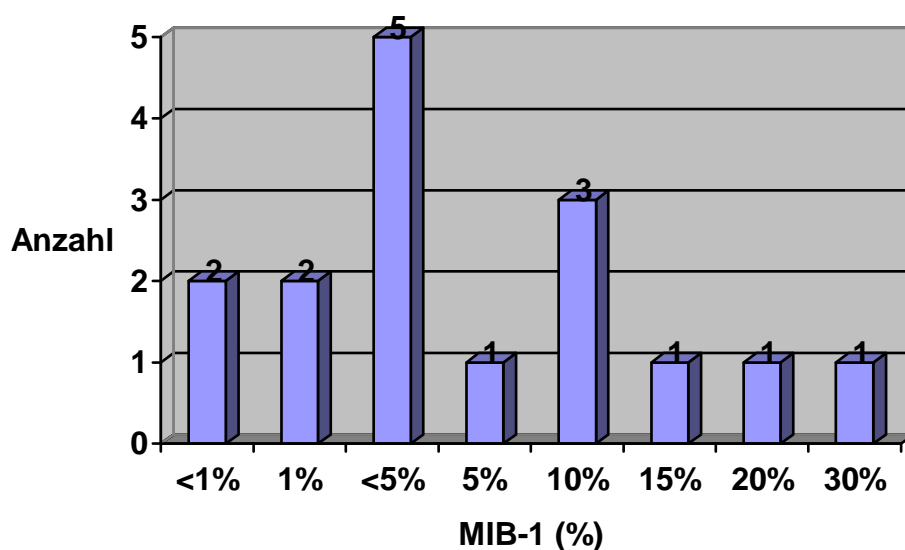
Bei einigen Patienten (n=16), die einen PET-negativen Befund hatten, wurde nachträglich Ki-67 mit MIB-1 bestimmt. Bezogen auf die proliferative Aktivität dieser Tumorkläsionen, zeigt sich Folgendes (s.Abb. 26):

**Abbildung 26: MIB-1 (%) bei negativem PET-Befund**



Von den 16 Patienten fand sich bei 14 (87,5%) ein MIB-1 von < 5%. Aufgrund der ungenauen Größenangaben (<1%, <5%), lässt sich ein durchschnittlicher Wert nur schwer bestimmen. Nimmt man näherungsweise für <5% einen Wert von 3% an und für <1% einen Wert von 0,5%, so erhält man für den MIB-1 bei PET-negativen Tumoren 2,3 +/- 2,5% (Median 1%).

Betrachtet man die Tumoren, die in der PET dargestellt wurden, so liegt der MIB-1 insgesamt höher als bei den negativen Tumoren (im Mittel 7,4; Median 3 %).



**Abbildung 27:** MIB-1 bei PET-positiven Tumoren.

Ein hoher MIB-1 geht mit einer hohen Proliferationsrate einher. Bei den Tumoren, die sich mittels FDG-PET darstellen ließen, fanden wir eine größere Bandbreite beim MIB-1. Im Gegensatz zu den Tumoren, die kein FDG anreicherten, zeigten hier einige Tumoren einen MIB-1 > 5% (sieben von 16; 45%). Im Vergleich waren es bei den PET-negativen Tumoren nur zwei von 16 (12,5%). Ein MIB-1 >10% wurde hier gar nicht erreicht.

Von den sieben Patienten, deren Tumor nicht FDG anreicherte und bei denen eine immunhistochemische Untersuchung durchgeführt wurde, waren zwei positiv für Chromogranin A, NSE und Synaptophysin, zwei waren ausschließlich für Chromogranin A und Synaptophysin positiv, einer für Chromogranin A und NSE. Ein Tumor war allein positiv für Synaptophysin.

**Tabelle 13:** Anzahl der positiven Ergebnisse bei der immunhistochemischen Untersuchung bei negativem PET

	Chromogranin A	NSE	Synaptophysin
Anzahl	5	3	4



## **4. Diskussion**

Für eine Vielzahl von onkologischen Erkrankungen ist die FDG-PET heute ein etabliertes Verfahren. Sie wird zur Differenzierung zwischen einem benignen und einem malignen Prozeß, im Rahmen des Stagings (Lymphknoten und Fernmetastasierung), zu einer prädiktiven Aussage bezüglich des Erfolges spezifischer Therapieansätze (u.a. bei Mammakarzinom oder Non-Hodgkin-Lymphomen) sowie auch zur Differenzierung zwischen Narbengewebe und vitalem Tumorgewebe (Rezidiv oder Resttumor) eingesetzt. Desweiteren findet sie Anwendung bei der Graduierung maligner Hirntumoren (besser hier jedoch  $^{11}\text{C}$ -Methionin). Maligne Tumore zeigen charakteristischerweise einen erhöhten Glukose- und Aminosäuremetabolismus. Neben Tumorgewebe zeigen aber auch z.B. Entzündungsprozesse eine erhöhte Glukoseutilisation. Somit kann mittels der FDG-PET nicht immer sicher zwischen einer Entzündung und Tumorgewebe unterschieden werden.

Eine führende Rolle bei der onkologischen Diagnostik übernehmen die morphologischen Verfahren (z.B. CT/MRT), da sie die Basis der meisten etablierten Staging-Methoden bilden (z.B. TNM). Die Vorteile der PET gegenüber der morphologischen Bildgebung bestehen in der Detektion selbst kleinster Raumforderungen  $<1\text{cm}$ , der Möglichkeit der Ganzkörperuntersuchung ohne zusätzliche Strahlenexposition und einer möglichen Aussage bezüglich der Dignität sowie auch der Aktivität einer Raumforderung. Nachteile der PET stellen die doch erheblichen Kosten dar, die geringere räumliche Auflösung und die eingeschränkte Verfügbarkeit sowie die häufig geringe Halbwertszeiten der Tracer (54) dar.

Bislang weniger bekannt ist der Stellenwert der FDG-PET bei den neuroendokrinen Tumoren. Trotz verschiedenster heute verfügbarer bildgebender Verfahren bleibt jedoch die Detektion und das Staging neuroendokriner Tumore weiterhin eine Herausforderung aufgrund der großen Heterogenität sowie auch der häufig nur geringen Größe dieser Tumorentität. Für die Wahl eines Untersuchungsverfahrens spielt nicht nur der zu erwartende Uptakemechanismus eine Rolle, sondern auch Faktoren wie z.B. die Dosimetrie, das Kosten-Nutzen-Verhältnis und die Verfügbarkeit der jeweiligen Radioisotope. In dieser Studie wurde die Wertigkeit der FDG-PET bei verschiedenen neuroendokrinen Tumoren im Vergleich zu den bereits etablierten und anerkannten nuklearmedizinischen Verfahren untersucht. Die morphologische Bildgebung wurde jeweils berücksichtigt. Da sie jedoch nicht standardisiert ausgewertet wurde und somit lediglich auf den schriftlichen Befund zurückgegriffen werden konnte, sind die daraus resultierenden Daten nur eingeschränkt verwertbar.

Trotz der großen Heterogenität wurden die verschiedenen Tumoren lediglich in sechs Gruppen unterteilt, da ansonsten zu kleine Fallzahlen vorhanden gewesen wären. Zahlreiche Läsionen konnten histologisch nicht verifiziert sondern lediglich anhand der Ergebnisse weiterer Verlaufsbobachtungen bewertet werden.

Eine Korrelation zwischen der FDG-Aufnahme und der Dignität eines Tumors konnte nicht gefunden werden. Auch zeigte sich kein Anhalt für eine Verbindung zwischen dem Proliferationsmarker Ki-67 und dem FDG-Uptake.

**Tabelle 20:** Untersuchungen der ersten Wahl bei neuroendokrinen Tumoren (8):

<b>Tumor</b>	<b>Erste Wahl</b>	<b>Weitere Option</b>
Gastro-entero- pankreatische Tumoren	[ <sup>111</sup> In]Pentreoide-Szintigrafie	[ <sup>18</sup> F]Fluor-DOPA, [ <sup>18</sup> F]FDG, [ <sup>68</sup> Ga]DOTATOC
Sympatho-adrenale Tumoren: -Phäochromozytom -Paragangliom  -Neuroblastome	[ <sup>123</sup> I]/[ <sup>131</sup> I]MIBG [ <sup>123</sup> I]/[ <sup>131</sup> I]MIBG; scheint äquivalent mit [ <sup>111</sup> In]Pentreoide-Szintigrafie zu sein (außer bei Chemodectomen)  [ <sup>123</sup> I]/[ <sup>131</sup> I]MIBG	[ <sup>18</sup> F]Fluor-DOPA [ <sup>124</sup> I]MIBG  [ <sup>18</sup> F]FDG
Multiple endokrine Neoplasie: -MEN 2A; 2B -FMTC -MEN1	[ <sup>123</sup> I]/[ <sup>131</sup> I]MIBG [ <sup>123</sup> I]/[ <sup>131</sup> I]MIBG ---	
Neuroendokr. Lungentumoren	[ <sup>18</sup> F]Fluor-DOPA, [ <sup>18</sup> F]FDG	[ <sup>111</sup> In]Pentreoide- Szintigrafie
Hypophysen-Tumoren	---	[ <sup>111</sup> In]Pentreoide- Szintigrafie (funktionelle Aktivität) -[ <sup>18</sup> F]FSP (Differentialdiagnostik)

## 4.1 NSD-Tumoren

In 85-90% wird der primäre Hyperparathyreoidismus durch eine einzelne hyperaktive Nebenschilddrüse (Adenom) verursacht, so dass es sich hier überwiegend um eine Eindrüsenerkrankung handelt. Deutlich seltener (10-15%) liegt eine Mehrdrüsenerkrankung vor. In weniger als 1% handelt es sich dabei um ein neuroendokrines Karzinom.

Die konventionell chirurgische Exploration (beidseitige Halsexploration) geht bei Erstoperation mit einer hohen Sensitivität von ca. 95% (13) einher. Diese sinkt aber deutlich bei Re-Operation wegen eines postoperativ weiter bestehenden oder rekurrenten Hyperparathyreoidismus auf eine Erfolgsrate von nur 62% ohne präoperative Lokalisationsdiagnostik (62, 37). Bei konventionellem Vorgehen hatte die präoperative Diagnostik durch [<sup>99m</sup>Tc]Sestamibi und Ultraschall vor Erstoperation nur einen geringen Stellenwert (Paradigmenwandel: intraoperative PTH-Bestimmung)(58, 59). Heute wird zunehmend die non-invasive Vorgehensweise zur Entfernung hyperplastischer NSD/Adenome angestrebt aufgrund geringerer Kosten, einer verkürzten Operationszeit und geringerer Gewebetraumatisierung. Diese verlangt eine ausgiebige präoperative Lokalisationsdiagnostik. Pacak et al (54) sehen die [<sup>99m</sup>Tc]Sestamibi-Szintigrafie als Verfahren der ersten Wahl zur Diagnostik und Therapieentscheidung vor erstmaliger minimalinvasiver Parathyreoidektomie, gefolgt von Ultraschall, CT oder MRT. Stellt sich heraus, dass es sich aller Wahrscheinlichkeit nach um eine Mehrdrüsenerkrankung handelt, sei die minimalinvasive Vorgehensweise nicht mehr indiziert (54).

Diverse Studien haben sich mit der FDG-PET bei primärem Hyperparathyreoidismus beschäftigt. Sie kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Neumann et al. (49) ermittelten eine Sensitivität der FDG-PET bei Adenomen vor Erst-OP von 95%, bei rekurrentem Hyperparathyreoidismus von immerhin noch 79%. Bei einer Nebenschilddrüsenhyperplasie betrug die Sensitivität nur 29% (PPW 64%, NPW 79%, Spezifität 79%). Die Sensitivität der Sestamibiszintigrafie bei Adenomen variiert bei verschiedenen Studien zwischen 25-98% (51, 57). Bei einer früher durchgeführten Untersuchung erhielten Neumann et al. (49) für die [<sup>99m</sup>Tc]Sestamibi- Szintigrafie bei parathyreoidalen Adenomen eine Sensitivität von 43% und eine Spezifität von 90%. Eine Verbesserung der Ergebnisse konnte durch Optimierung der Untersuchungsprotokolle erfolgen (z.B. SPECT). Im Vergleich dazu stellte sich die FDG-PET deutlich sensitiver (86%) aber auch deutlich unspezifischer (78%) dar mit statistisch signifikanten Werten. Neumann et al. zogen daraus den Schluß, dass die FDG-PET bei NSD-Adenomen das deutlich sensitivere Verfahren sei. Andere Studien fanden eine Sensitivität

von Sestamibi- Szintigrafie von 68-95% und eine Spezifität von 75-100% (9, 29, 41, 46, 57, 58, 59, 63, 73).

Die übrigen funktionalen und morphologischen Untersuchungsmethoden zeigten ebenfalls relativ hohe Sensitivitäten: Ultraschall ca. 65-90% (44, 58, 59, 63, 84) und MRT 62.5-94% (41, 42) mit einer Spezifität von 75-88%, dagegen ergab die CT lediglich eine Sensitivität 40-44% bei einer Spezifität bis 88% (29, 86).

Insgesamt lässt sich erkennen, dass sämtliche zur Verfügung stehende Verfahren eine mittlere (aber häufig nicht optimal befriedigende) Sensitivität für die Detektion von NSD-Adenomen besitzen, die aber bei primären NSD-Hyperplasien, multiplen Adenomen (Sensitivität Ultraschall 48%, MRT 54-75%, [<sup>99m</sup>Tc]Sestamibi 37-64%) (9, 41, 42, 57, 84) und beim sekundärem Hyperparathyreoidismus (77) deutlich abfällt.

Die Ergebnisse dieser Studie für die FDG-PET als auch für die Mibi-Szintigrafie lagen unterhalb derer der meisten Untersuchungen. Mit einer Sensitivität von ungefähr 50% und einer Spezifität von 33% war die FDG-PET der Mibi-Szintigrafie (Sensitivität 60%, Spezifität 100%) deutlich unterlegen, aber auch die Ergebnisse für die [<sup>99m</sup>Tc]Sestamibi Szintigrafie lagen deutlich unterhalb derer anderer Autoren. Als mögliche Erklärung für die mangelhaften Befunde beider Verfahren entfällt die Möglichkeit, dass die Gruppe aus Adenomen und Hyperplasien bestand und letztere die Ergebnisse, wie schon in anderen Studien gezeigt, verschlechtern, da sich keine Patienten mit einer NSD-Hyperplasie im vorliegenden Patientenkollektiv befanden. Mit zwei NSD-Karzinomen mit neuroendokrinen Anteilen bei einem Patientenkollektiv von nur sieben Patienten, ist dieser Anteil (ca. 29%) relativ hoch im Vergleich zu anderen Studien. Aufgrund der Malignität wäre jedoch eine vermehrte FDG-Aufnahme zu erwarten gewesen. Bei beiden Patienten blieb jedoch wider Erwarten eine vermehrte FDG-Aufnahme aus, auch die Mibi- Szintigrafie blieb bei einem NSD-Ca negativ. Ursache dafür könnte sein, dass ein Großteil der entfernten Tumoren aus nekrotischem Gewebe bestand und nur einen kleinen aktiven Anteil besaß, so dass die Aktivitätssteigerung unterhalb der Nachweisgrenze blieb. Letztlich bleibt jedoch unklar, warum der benignere Tumor (Adenom) gut FDG anreicherte, der malignere Tumor (NSD-Ca) dies jedoch in beiden Fällen nicht tat.

Die Hyperplasie einer oder mehrerer NSD kann u.U. histologisch nicht sicher von einem Adenom unterschieden werden, weil beide eine benigne Überfunktion der entsprechenden Drüse darstellen (Patient 42: eher Adenom als Hyperplasie, PET und [<sup>111</sup>In]Pentretotide-Szintigrafie positiv). Sämtliche diagnostischen Verfahren, sowohl die morphologischen als auch die funktionalen Methoden, erzielten bei den hyperplastischen NSD deutlich geringere

Sensitivitäten als bei den Adenomen. Weshalb dies so ist, bleibt weiterhin unklar. Die Anreicherung von [<sup>99m</sup>Tc]Sestamibi-Szintigrafie ist u.a. von der Überfunktion und der damit einhergehenden vermehrten Anzahl von Mitochondrien abhängig (22). Möglicherweise ist die Anzahl der Mitochondrien bei einer Hyperplasie deutlich weniger gesteigert als bei den Adenomen. Da auch die morphologischen Verfahren wegen des fehlenden Kontrastmittelenhancements und fehlender Größenzunahme die hyperplastischen NSD nicht sicher erfassen und auch keine gesteigerte Glukoseutilisation nachzuweisen ist, stellen v.a. diese parathyreoidalen Veränderungen weiterhin eine Herausforderung dar. In diesem Patientenkollektiv war kein Patient mit hyperplastischen NSD eingeschlossen, so dass die jetzigen Ergebnisse keine weitere Klärung dieser Problematik zulassen.

Hinsichtlich ihrer Sensitivität von ca. 80 % (CT+MRT) zeigten sich in unserer Untersuchung die morphologischen Verfahren den funktionalen deutlich überlegen, allerdings bei deutlich schlechterer Spezifität, was auch durch umfangreiche andere Studien belegt ist (29, 41, 42, 81, 84, 86). Anzumerken bleibt jedoch, dass bei einem Patienten (Patient 43) sowohl die FDG-PET, die CT als auch die MRT eine Metastasierung nahe legten, bei der es sich in Wirklichkeit um Umbauprozesse im Rahmen der Grunderkrankung handelte (PET bei einem weiteren Patienten falsch positiv, hier aber keine begleitende radiologische Bildgebung zum Vergleich; MIBI war hier richtig positiv). Hiermit erklärt sich die auch in anderen Studien belegte deutlich geringere Spezifität der FDG-PET v.a. im Vergleich zu der Mibi-Szintigrafie. Melon et. al (54) gehen so weit, die FDG-PET aufgrund der diskret geringeren Sensitivität wie auch der deutlich geringeren Spezifität im Rahmen der systematischen präoperativen Bildgebung und Lokalisationsdiagnostik für nicht geeignet bei NSD-Prozessen zu erklären. Andere Studien dagegen zeigen die FDG-PET v.a. vor Erst-OP bzw. Re-OP bei NSD-Adenomen selbst der Mibi-Szintigrafie überlegen. Diese z.T. widersprüchlichen Ergebnisse lassen bei aktuellem Kenntnisstand keine sicheren Aussagen bezüglich der Wertigkeit der verschiedenen Verfahren zu. Allgemein kann man jedoch festhalten, dass die FDG-PET bei Verdacht auf eine Mehrdrüsenerkrankung bzw. ektopische Herde sicherlich kein Verfahren der „first-line“-Diagnostik ist, jedoch zusätzliche wertvolle Informationen erbringen kann, wenn andere Verfahren falsch negativ waren.

## 4.2 Sympathoadrenerge Tumore

Bei unserem Patientenkollektiv erhielten wir zunächst überraschende Ergebnisse. Die MIBG-Szintigrafie, die mit einer Sensitivität von 79-95% , einer kumulativen Sensitivität von 88% sowie einer Spezifität von 95-99% (24, 50) als Goldstandard zur Lokalisationsdiagnostik bei sympathoadrenen Tumoren angesehen wird (v.a. intraadrenalen), lieferte im Vergleich zu

den zwei übrigen nuklearmedizinischen Verfahren die mit Abstand schlechtesten Resultate. Bei hoher Spezifität bzw. PPW (100%) betrug die Sensitivität für die Gesamtheit der sympathoadrenergen Tumore lediglich 31,3%, bei malignen Tumoren 33,3% und bei den benignen Tumoren nur 28,6%. Dies widerspricht den Resultaten der bisher publizierten Studien, die eine Sensitivität der MIBG-Szintigrafie von ca. 90% (83-95%) ermittelten (s. Tabelle 21+22).

**Tabelle 21:** Resultate von MIBG- und Octreotid-Szintigrafie bei Phäochromozytomen

Autor	Radiopharmazeutikum	Patientenzahl	Sensitivität (%)
Hoefnagel <sup>24</sup>	[ <sup>123</sup> I], [ <sup>131</sup> I]MIBG	1396	88
Fischer et al <sup>18</sup>	[ <sup>131</sup> I]MIBG	129	95
Jakubowski et al <sup>30</sup>	[ <sup>131</sup> I]MIBG	16	94
Troncone et al. <sup>80</sup>	[ <sup>123</sup> I], [ <sup>131</sup> I]MIBG	74	92
Welchik et al. <sup>87</sup>	[ <sup>131</sup> I]MIBG	19	94
Warren et al. <sup>84</sup>	[ <sup>131</sup> I]MIBG	45	82
Maurea et al. <sup>43</sup>	[ <sup>131</sup> I]MIBG	36	83
Tanenbaum et al. <sup>74</sup>	[ <sup>111</sup> In]Pentretotide-Szintigrafie	7	100
Hoefnagel <sup>25</sup>	[ <sup>111</sup> In]Pentretotide-Szintigrafie	10	100
Krenning et al. <sup>35</sup>	[ <sup>111</sup> In]Pentretotide-Szintigrafie	14	86

**Tabelle 22:** Resultate von MIBG- und Octreotid-Szintigrafie bei Paragangliomen

Autor	Radiopharmazeutikum	Patientenzahl	Sensitivität (%)
Hoefnagel <sup>25</sup>	[ <sup>111</sup> In]Pentretotide-Szintigrafie	38	97
Hoefnagel <sup>24</sup>	[ <sup>131</sup> I]MIBG	18	89

Die [<sup>123</sup>I]MIBG- Szintigrafie zeigte sich in den meisten Studien in der Lage, sowohl intra- als auch extradrenale Tumoren mit einer hohen Sensitivität und einer noch höheren Spezifität darzustellen. Durch die Anwendung des Ganzkörper-Scans besteht die Möglichkeit, die Ausdehnung der Erkrankung (Staging) und in der postoperativen Nachsorge ein Rezidiv zu

erkennen. Desweiteren kann aufgrund des Ergebnisses die Intensität der Traceraufnahme ermittelt werden, die für eine eventuelle Therapie mit [<sup>131</sup>I]MIBG notwendig ist.

Die Ergebnisse für die Octreotid-Szintigrafie ähnelten sich in den meisten Untersuchungen. Bei intraadrenalen Prozessen stellte sich die Sensitivität aufgrund renaler Überlagerung geringer als die der MIBG-Szintigrafie dar, da MIBG in geringerem Maße renal eliminiert wird (64). Die Octreotid-Szintigrafie zeigte v.a. bei Paragangliomen hohe Sensitivitäten bei geringerer Spezifität im Vergleich zur Szintigrafie mit MIBG.

In den meisten bisher durchgeführten Studien erhielt man für die FDG-PET eine Sensitivität von ca. 70-75% für die Gesamtheit aller sympathoadrenergen Tumore (54, 68). Bei Shulkin et. al. (68) wurden 57% der benignen und 82% der malignen sympathoadrenergen Tumoren mittels der FDG-PET mit einer Sensitivität von 72% dargestellt. Im Vergleich dazu erhielt man für die MIBG-Szintigrafie eine Nachweisrate von 83% bei den benignen und 88% den malignen Prozessen. Dies steht im Gegensatz zu der Annahme, dass maligne Tumoren aufgrund einer verminderten Expression des Noradrenalin-Transporters (65) weniger MIBG aufnehmen. Es wäre demnach eine niedrigere MIBG-Nachweisrate zu erwarten gewesen. Die hohe Sensitivität der FDG-PET wurde durch den hohen Anteil maligner Tumore am gesamten Patientenkollektiv erklärt.

Bei unseren Patienten waren acht benigne und acht maligne Tumoren vorhanden. Das bedeutete einen hohen Anteil an malignen Prozessen, handelt es sich doch bei den sympathoadrenergen Tumoren statistisch normalerweise nur in 10-20% um einen malignen Tumor. Die Differenzierung der Dignität ist histopathologisch schwierig und erfolgt häufig aufgrund einer vorhandenen Metastasierung nur klinisch. Eine Fehlermöglichkeit könnte darin liegen, dass ein Tumor auch ohne vorhandene Filiae maligne sein kann. Aufgrund histologisch nicht eindeutig maligner Entartung wird er jedoch fälschlich in der Gruppe der benignen Tumoren subsumiert. Da zu erwarten wäre, dass maligne Tumoren einen höheren Glukosemetabolismus und somit einen höheren FDG-Uptake besitzen, liefert er somit ein unzutreffend hohes Ergebnis in dieser Gruppe. Im umgekehrten Fall können jedoch benigne Tumoren multifokal auftreten und damit den Eindruck einer malignen Entartung des Gewebes vermitteln. Wegen häufig fehlender Verlaufskontrollen (z.B. aufgrund Nachsorge im heimatnahen Krankenhaus, Umzug oder Versterben des Patienten) ist eine später auftretende Metastasierung nicht mehr evaluierbar.

Daß im aktuellen Patientenkollektiv sowohl bei den malignen als auch bei den benignen Tumoren sowie in der Gesamtheit aller Prozesse die FDG-PET im Vergleich zu den von vielen Autoren favorisierten Verfahren (MIBG-, [<sup>111</sup>In]Pentretotide-Szintigrafie) die überlegene Diagnostik war, kann nicht mit der hohen Anzahl der malignen Tumore erklärt werden, da

die Auswertung unter Trennung der Dignitäten erfolgte. Zwar errechnete sich für die Sensitivität der PET in der Gruppe der benignen Raumforderungen mit 57,1% (NPW 62,5%) ein erwartungsgemäß sehr niedriger Wert, die MIBG-Szintigrafie mit 33,3% (NPW 42,9%) und die Octreotid-Szintigrafie mit 28,6% (NPW 50%) stellten sich aber überraschend als noch unsicherer dar. Nur bezüglich der Spezifität erfüllten Octreotid- und MIBG-Szintigrafie die Erwartungen mit jeweils 100%. Es ist denkbar, dass in der aktuellen Gruppe der benignen Tumoren wenige nicht erkannte maligne Tumoren enthalten waren, die aufgrund der kleinen Fallzahl zu deutlich verfälschten Ergebnissen geführt hätten, selbst wenn es sich dabei nur um einen einzelnen Fall gehandelt hätte. Das schlechte Abschneiden der Octreotid-Szintigrafie lässt sich dadurch jedoch nur ungenügend erklären.

Differenziert man die Patienten bezüglich der Lokalisation ihres Primärprozesses, ergibt sich ein ähnliches Bild, das die histopathologische Falschbestimmung der Dignität unwahrscheinlich erscheinen lässt. Die Sensitivität der MIBG- und die der Octreotid-Szintigrafie bei adrenalen Tumoren waren identisch (50%). Im Vergleich zu zahlreichen bisher durchgeführten Studien mit Sensitivitäten von mindestens 85% erscheinen sie deutlich zu niedrig.

Die hohe Sensitivität der Octreotid-Szintigrafie bei den extra-adrenalen Tumoren ist vereinbar mit den Ergebnissen anderer Autoren (PET und Octreotid-Szintigrafie gleichwertig). Eine Sensitivität von 0% ist für die MIBG-Szintigrafie jedoch deutlich zu niedrig. Tatsache aber ist, dass die Szintigrafie mit [<sup>123</sup>I]MIBG keinen einzigen der extra-adrenalen Tumoren darzustellen vermochte. Dies mag allerdings durch kleine Patientenzahlen und eventuelle Vorselektionseffekte bedingt sein.

Ein möglicher Grund für die schlechten Ergebnisse der [<sup>123</sup>I]MIBG-Szintigrafie könnten die MIBG-Aufnahme hemmende Medikamente darstellen. Es ist bekannt, dass bestimmte Pharmazeutika (z.B. alpha-Blocker) die Anreicherung des Tracers hemmen, weshalb sie vor einer Untersuchung für bestimmte Zeit abgesetzt werden müssen, um das Ergebnis nicht zu beeinflussen. Dies wurde allerdings in der durchführenden Klinik vor der Untersuchung stets anamnestisch ausgeschlossen.

Betrachtet man die Auswertung bezüglich der Lokalisation des Primärprozesses, so schnitt die Octreotid-Szintigrafie bei den extra-adrenalen Tumoren erwartungsgemäß wegen fehlender Überlagerung durch renale Aktivität deutlich besser ab als bei den intraadrenalen Tumoren. Mit einer Sensitivität von 83% war sie der FDG-PET gleichwertig und der MIBG-Szintigrafie deutlich überlegen (0%).



Schlechter waren die Ergebnisse bei den adrenalen Raumforderungen. Hier stellte die Octreotid-Szintigrafie mit einer Sensitivität von nur 50% die Tumoren dar und war somit der MIBG-Szintigrafie gleichwertig, der PET jedoch deutlich unterlegen (80%). Die in anderen Publikationen beschriebene Überlegenheit der Octreotid-Szintigrafie im Vergleich zu den übrigen nuklearmedizinischen Verfahren sowie auch der morphologischen Bildgebung (39, 74), ließ sich im vorliegenden Patientenkollektiv nicht reproduzieren. Die von Hoefnagel et al (25) ermittelte Sensitivität der [<sup>111</sup>In]Pentretotide-Szintigrafie von 97 % für Paragangliome konnte in unserem Kollektiv nicht nachvollzogen werden. Auch die vergleichbar hohe Sensitivität der [<sup>123</sup>I]MIBG-Szintigrafie von 89% (24) wurden hier nicht erzielt. Die in anderen Publikationen beschriebene Rate von 10-15% falsch-negativer Ergebnisse bei der Szintigrafie mit [<sup>123</sup>I]MIBG (11; 21) überschreitet die aktuellen Ergebnisse deutlich. Eine mögliche Erklärung liefert die Tatsache, dass einige Patienten erst eine PET-Untersuchung mit FDG erhielten, nachdem die [<sup>123</sup>I]MIBG- Szintigrafie und die [<sup>111</sup>In]Pentretotide-Szintigrafie negativ waren, somit eine (ungewollte) Vorselektion erfolgte. In weiteren Untersuchungen zeigten die Tumoren, die für MIBG negativ waren, einen erhöhten FDG-Uptake und umgekehrt. Dies konnten wir auch in unserer Studie beobachten. Bei einem Patienten blieben allerdings beide Verfahren ohne Erfolg, obwohl die Parameter sich bis auf die Tatsache, dass es sich um ein intraossäres Rezidiv eines Paragangliomes handelte, nicht von anderen Tumoren unterschieden. Vermutlich lag hier ein atypisch konfigurierter Tumor vor, der aufgrund seiner intraossären Lage abweichende Aufnahmemechanismen entwickelt hatte. Histologisch handelte es sich um eine Metastase mit einer nur geringen proliferativen Aktivität. Einige Tumoren, die histopathologisch weder erhöhte proliferative Aktivitätsmerkmale noch eine Überexpression von GLUT 1-5 (47) zeigten, ließen jedoch einen erhöhten FDG-Uptake erkennen, so dass anzunehmen ist, dass ein bisher noch unbekannter Glukose-Transporter möglicherweise eine Rolle spielen könnte.

Der Empfehlung einiger Autoren, bei extra-adrenalen sympathoadrenergen Tumoren in erster Linie eine Octreotid-Szintigrafie durchzuführen und erst im Anschluß Verfahren wie CT, MRT und Ultraschall anzuwenden, können wir uns aufgrund der vorliegenden Ergebnisse nicht anschließen. Die unterschiedlichen Verfahren zeigten überwiegend die gleichen tumorösen Herde, so dass wir anhand der aktuellen Daten keinen zusätzlichen Informationsgewinn bezüglich weiterer Tumorlokalisationen nach Durchführung aller drei nuklearmedizinischer Verfahren erhielten. Mit ihrer statistisch hohen Sensitivität stellen auch die bildgebenden Verfahren CT, MRT und Ultraschall Verfahren der ersten Wahl dar. Die FDG-PET kann jedoch zusätzliche Informationen liefern bezüglich bisher noch nicht bekannter Tumorlokalisationen v.a. bei malignen Phäochromozytomen. Darüber hinaus

wurden auch ermutigende Ergebnisse bei Patienten erzielt, bei denen eine FDG-PET zur Verlaufskontrolle bei [<sup>131</sup>I]MIBG-Therapie (45) durchgeführt wurde.

### 4.3 Gastro-entero-pankreatische Tumoren

Eine große Herausforderung für die moderne Bildgebung stellen weiterhin die gastro-entero-pankreatischen neuroendokrinen Tumoren dar. Gerade durch ihre geringe Größe und ihr häufig multilokuläres Auftreten sind sie für die morphologischen Verfahren wie die CT oder MRT häufig nur eingeschränkt zu lokalisieren. Die Magnetresonanztomografie sowie die Computertomografie haben in mehreren Untersuchungen eine relativ hohe Sensitivität für diese Tumorentität gezeigt, vor allem bei vorhandener Organmetastasierung. Für den Primärtumor bzw. Lymphknotenmetastasen sind sie deutlich weniger sensitiv. Owen et al. (53) bzw. Thoeni et al. (76) fanden für die MRT bei pankreatischen neuroendokrinen Tumoren eine Sensitivität von 94%. Die Sensitivität für extrapankreatische Tumoren lag geringfügig niedriger. Die besten Erfolge erzielte man mittels der Endoskopie, der Endosonografie (für intraluminale Tumoren; 10, 23) sowie auch der intraoperativen Palpation/Sonografie (v.a. bei Insulinomen) (23), die aber aufgrund der Invasivität nicht als Verfahren der ersten Wahl durchgeführt werden sollten.

Als Goldstandard bei den nuklearmedizinischen Verfahren gilt die [<sup>111</sup>In]Pentretotide-Szintigrafie, da die Mehrheit dieser Tumoren einen Besatz mit Somatostatinrezeptoren zeigt. In verschiedenen Publikationen wurde eine Sensitivität von fast 100%, überwiegend aber >90% gefunden (12). Die Sensitivität wurde sogar als im Vergleich zu CT, MRT und Ultraschall höher eingeschätzt, und zwar sowohl für den Primarius als auch für die Metastasen. Einige Studien führten zu dem Ergebnis, dass nur 10-20% der gastro-entero-pankreatischen Tumore mittels Octreotid nicht dargestellt werden konnten (6). Nur bei Insulinomen scheint die Octreotid-Szintigrafie aufgrund eines häufig relativ niedrigen Besatzes mit SSR Typ 2 weniger verlässlich (35). Eine Änderung des Procedere erfolgte durch den szintigrafischen Befund in einer Publikation bei 25% der Patienten (48), bei 28% der Patienten wurden bisher unbekannte Tumorherde entdeckt (8). Außerdem wurde eine Korrelation zwischen Octreotid-Uptake und einem erhöhten 5-HIES- bzw. CGA-Wert beschrieben (31).

**Tabelle 23:** Sensitivität für SSRS und [<sup>123</sup>I]MIBG- Szintigrafie (32)

	[ <sup>111</sup> In]Pentretotide-Szintigrafie	MIBG-Szintigrafie
Karzinomide	67%	50%
Pankreatische NET (inkl. Insulinome)	91%	9%

**Tabelle 24:** Ergebnisse der Instituto Nazionale Tumori, Mailand (8):

	SSRS	Sono	CT	Andere
<b>Primarius</b>				
Sensitivität	62%	36%	43%	45%
<b>Lebermetastasen</b>				
Sensitivität	90%	88%	78%	71%
Spezifität	97%	95%	93%	100%
Genauigkeit	93%	91%	93%	81%
<b>Andere Organmet.</b>				
Sensitivität	90%	47%	66%	61%
Spezifität	98%	100%	98%	97%
Genauigkeit	95%	67%	95%	83%

Bei dieser Gruppe der neuroendokrinen Tumoren spielte die FDG-PET (/ -CT) bisher eine untergeordnete Rolle. Sie wurde bei unseren Patienten häufig erst dann angefordert, wenn zuvor alle Lokalisationsversuche mit den unterschiedlichen zur Verfügung stehenden diagnostischen Verfahren fehlgeschlagen waren. Doch gab es auch Fälle, in denen bei aggressiven neuroendokrinen Tumoren mittels PET mehr Tumorherde dargestellt wurden als durch die Octreotid-Szintigrafie (55). Bei den langsamer wachsenden Tumoren zeigte sich die PET der SSRS unterlegen. Nakamoto et al. (48) ermittelten allerdings für die Untersuchung mit FDG bei Inselzell-Tumoren eine Sensitivität von 53%, die im Vergleich mit der morphologischen Bildgebung nicht unterlegen war (CT: 50%, MRT: 53%, Sono: 53%) (48). Bei gastrointestinalen Karzinomen bestimmten Hoegerle et al. (26) für die FDG-PET eine Sensitivität von 29% im Vergleich zu 57% der SSRS (v.a. kleine Tumore wurden nicht dargestellt) sowie 73% für die morphologische Bildgebung bei einer Spezifität von >90% für alle Verfahren.

Aufgrund der kleinen Fallzahlen für die jeweiligen Untergruppen (Insulinom, Gastrinom, Karzinoid), wurde auf die Berechnung der Sensitivität etc. verzichtet.

Von den vier untersuchten Insulinomen vermochte die Octreotid-Szintigrafie jedoch keines zu lokalisieren, obwohl sämtliche Herde intrapankreatisch lagen. Dies stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien überein, die eine niedrigere Sensitivität für Insulinome im Vergleich zu den übrigen GEP-Tumoren fanden, was mit einem verminderten Besatz mit SSR erklärt wurde (s. oben). Alle Insulinome in unserem Patientenkollektiv waren (wenn auch z.T. nur mäßig) hormonaktiv. Bei zwei der vier Patienten wurde eine immunhistochemische Untersuchung durchgeführt. Beide Tumoren waren positiv für CGA, der eine für Synaptophysin und der andere für Somatostatin. Wahrscheinlich handelte es sich auch in unseren Fällen um Insulinome mit nur spärlichem Besatz mit Typ II-Somatostatinrezeptoren. Es konnten mit konventionellen histopathologischen Methoden keine Besonderheiten dieser Tumoren festgestellt werden, die als mögliche Ursache für die fehlende Octreotidanreicherung in Frage gekommen wären. Auch konnte kein Indikator für ein wahrscheinlich negatives Ergebnis in der Octreotidszintigrafie bestimmt werden.

Mittels FDG-PET gelang es, eines dieser vier Insulinome darzustellen. Die drei mit dieser Methode nicht erfassten Tumoren besaßen jeweils ein MIB-1 (<) 1%. Für den FDG-positiven Herd wurde dieser nicht bestimmt. Es gibt jedoch keinen Hinweis, ob es sich bei dem positiven Tumor um einen malignen oder aggressiven Prozess handelte. Allerdings trat er im Rahmen einer MEN auf (s.oben) und zeigt daher unter Umständen zytomorphologische Unterschiede zu den übrigen, sporadisch aufgetretenen Tumoren. Sämtliche Insulinome besaßen eine Größe von  $\leq 1,5$  cm, waren somit also sehr klein. Dies mag ebenfalls eine Rolle gespielt haben. Obwohl primär die funktionellen Eigenschaften für die szintigrafische Detektion relevant sind, erniedrigt sich die Sensitivität bei ohnehin schwach anreichernden Herden natürlich zusätzlich bei abnehmender Tumorgroße. Die radiologische Bildgebung (CT:n=3; MRT:n=1) erschien hier als die Methode der Wahl, wurden doch sämtliche Insulinome dargestellt. Unsere Ergebnisse entsprechen denen anderer Publikationen, die eine nur relativ niedrige Sensitivität der nuklearmedizinischen Verfahren ermittelten (Octreotid-Szintigrafie hierbei deutlich besser als FDG-PET) und die CT/MRT als die sensitivsten Verfahren bezeichneten. Die FDG-PET erscheint nur in den Fällen indiziert, in denen alle anderen Verfahren zu keinem Ergebnis geführt haben.

Bei den Gastrinomen erwies sich die [<sup>111</sup>In]Pentetreotide-Szintigrafie als das überlegene Verfahren. Es stellte in unserer Untersuchung zwei von drei (67%) der Gastrinome dar. Dies

steht im Einklang mit verschiedenen Publikationen, die eine Sensitivität für Gastrinome von 70-90% bestimmt hatten (8).

In unseren Untersuchungen mit FDG konnte nur einer von drei Tumoren nachvollzogen werden und auch dies nur flau und in Korrelation mit dem MRT-Befund. CT/MRT zeigten sich ebenfalls negativ. Bei einem der Patienten konnte die Diagnose eines Gastrinom-Rezidivs erst ein Jahr nach einem suspekten Befund in der Octreotid-Szintigrafie sowie in der Endosonografie bei deutlich erhöhten Gastrinwerten gestellt werden, als in der Computertomografie eine kleinste Läsion im Pankreas sichtbar wurde.

Die Detektion von Inselzelltumoren stellt sich oft als problematisch heraus, wenn sie nicht intrapankreatisch, sondern z.B. in der duodenalen oder jejunalen Darmwand lokalisiert sind. In unserem Patientenkollektiv lagen die Gastrinome (ebenso wie die Insulinome) ausschließlich im Pankreas. Ein weiterer Faktor ist die häufig nur geringe Größe dieser Tumoren. Das Gastrinom mit erhöhtem FDG-Uptake besaß eine Ausdehnung von 5,5 x 3,5 x 2,5 cm, eine für diese Tumorentität beachtliche Größe. Bei den anderen zwei Patienten erfolgte keine Größenbestimmung. Einer dieser beiden Tumoren wurde im CT-Befund als „kleinste Läsion“ beschrieben, was auf einen Durchmesser im Millimeterbereich schließen lässt. Eine möglich Ursache für die nicht sichtbare FDG-Anreicherung bei zwei der drei Patienten mag also die geringe Größe der Gastrinome gewesen sein. Hinzu kam eine nur geringe Proliferationsaktivität (MIB-1 bei beiden <1%). Für derartige Fälle scheint die PET mit FDG nur ein Verfahren der letzteren Wahl zu sein. Sie könnte allenfalls bei negativem Befund anderer Verfahren hilfreiche Zusatzinformationen liefern. Einige Autoren fanden die FDG-PET als ein hilfreiches Verfahren bei der Differenzierung zwischen benignen und malignen pankreatischen und peripankreatischen Läsionen (28).

Studien haben gezeigt, dass ca. 88-96% der Karzinoide Somatostatinrezeptoren besitzen (36). Wie schon zu erwarten, war die Octreotid-Szintigrafie der FDG-PET bei der Diagnostik dieser Tumoren deutlich überlegen. Bei allen Patienten wurden gleich viele oder deutlich mehr Metastasen aufgezeigt. In einigen Fällen konnte man einen möglichen Primärtumor ausmachen, was mit der PET bei keinem Patienten gelang. Interessanterweise schienen nicht alle Metastasen eines Primärtumors Somatostatinrezeptoren zu besitzen („biologische Heterogenität“). In der radiologischen Bildgebung wurden häufig mehr Metastasen als mit der Octreotid-Szintigrafie gezeigt, häufig sogar bei Filiae innerhalb eines Organs. Meistens war hier die Leber betroffen. Desweiteren gelang es öfter, eine ausgedehnte Metastasierung zu detektieren als einen Primärtumor auszumachen. Möglicherweise könnte es zu einer Redifferenzierung einiger Metastasen kommen, die dann wieder zunehmend

Somatostatinrezeptoren ausbilden. Dies könnte variabel geschehen und eventuell bestimmte Voraussetzungen benötigen wie z.B. einen bestimmten Blutfluss, so dass einige Metastasen diese Voraussetzungen vorfinden, andere im Gegensatz dazu nicht. Dies mag auch an einer Zellpopulation mit vermindertem/vermehrtem Glukosemetabolismus liegen (3; 28; 72). Bemerkenswert ist ebenfalls, dass bei einigen Patienten kein erhöhter FDG-Uptake der in der Octreotid-Szintigrafie dargestellten Metastasen zu finden war. Bei weiteren Untersuchungen dagegen einige Zeit später zeigten diese Herde dann eine vermehrte Aufnahme im PET. Eine gewisse proliferative Aktivität scheint also kein stabiler, gleich bleibender Zustand zu sein, sondern einer laufenden Veränderung zu unterliegen.

Ein Besatz mit Somatostatinrezeptoren findet sich scheinbar eher bei den Filiae, weniger bei dem Primärtumor (7; 16; 35). Vielleicht ist ein gewisser Grad der Entdifferenzierung erforderlich, um eine Metastasierung auszubilden, die mit einem verminderten Vorkommen von bestimmten Rezeptoren einhergeht.

Die FDG-PET zeigte die durch die Octreotid-Szintigrafie bekannten Metastasen in einer nur deutlich geringeren Anzahl. Einen Primarius konnte sie (eventuell in einem Fall) nicht ausmachen. Sie lieferte keinen zusätzlichen Informationsgewinn für die behandelnden Ärzte und schien bei dieser Gruppe von Tumoren nur deutlich eingeschränkt indiziert zu sein. Auch eine Korrelation zwischen proliferativer Aktivität (MIB-1) und FDG-Uptake wie von Adams et al. (2) beschrieben, konnten wir bei unserem Patientenkollektiv nicht nachweisen. Es gab offenbar keinen Parameter, mit dem man bei unseren Patienten ein positives Untersuchungsergebnis mit deutlichem FDG-Uptake hätte vorhersagen können.

#### **4.4 Sonstige endokrine Tumoren/ Nicht näher klassifizierbare neuroendokrine Tumore**

Aufgrund der Heterogenität der Tumore dieser Gruppen ist eine einheitliche Aussage bezüglich der Wertigkeit der FDG-PET nicht möglich. Die FDG-PET kann aber zur Ergänzung der Octreotid-Szintigrafie, einem etablierten Verfahren zur Diagnostik neuroendokriner Tumoren, wertvolle Informationen liefern. Sie sollte deshalb in Einzelfällen bei der Diagnostik- und Therapieplanung Berücksichtigung finden. Da vor allem solche seltenen Tumoren häufig einen eher aggressiven Verlauf zeigen, können sie für die PET-Diagnostik mit FDG zugänglich sein.

## 4.5 Weitere verfügbare PET-Tracer/Ausblick

Die Positronenemissionstomografie mit FDG ist in der Onkologie bei vielen Malignomen ein etabliertes Verfahren im Rahmen der Erstdiagnostik, des Stagings sowie auch der Verlaufskontrolle (unter Therapie). Sie lässt u.a. eine Differenzierung zwischen Rest-/Rezidivtumorgewebe und posttherapeutischer Narbenbildung zu, die mit den meisten modernen Diagnoseverfahren wie der Computertomografie oder der Magnetresonanztomografie nur eingeschränkt gelingt. Die PET hat in den letzten Jahren aufgrund der z.T. hohen Sensitivität und räumlichen Auflösung sowie der Möglichkeit, Ganzkörperscans durchzuführen, an Bedeutung gewonnen. Darüber hinaus verfügt sie im Gegensatz zu den rein morphologischen Verfahren (CT/MRT) über die Möglichkeit der funktionellen Bildgebung sowie auch über die Fähigkeit, den Tracer-Uptake zu quantifizieren (7). Der bekannteste positronenemittierende Tracer ist die  $^{18}\text{F}$ -Fluordesoxyglukose. Sie ist allerdings von einem gesteigerten Glukosemetabolismus abhängig und wenig spezifisch (2). Es gibt mehrere alternative Tracer, die sich z.T. in der klinischen Erprobung oder schon im Stadium der routinemäßigen Applikation befinden. Besonders für die Diagnostik neuroendokriner Tumore können sich hierdurch weitere Möglichkeiten eröffnen, kleinste Malignome mit hoher Sensitivität/Spezifität bei guter räumlicher Auflösung darzustellen. Einer dieser Tracer ist das  $^{11}\text{C}$ -5-Hydroxytryptophan (5-HTP). Das 5-Hydroxytryptophan wird physiologisch in Karzinoidzellen und anderen NET zu 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) verstoffwechselt und verbleibt irreversibel in der Zelle. Orlefors et al. (52) bzw. Eriksson et al. (16) fanden die  $^{11}\text{C}$ -5-HTP-PET der Computertomografie und der Octreotid-Szintigrafie bei der Diagnostik von GEP-Tumoren v.a. bzgl. Leber- und Lymphknotenmetastasen überlegen. Die durch eine hohe renale Aktivität bedingte Überlagerung verminderten sie deutlich durch Gabe des Decarboxylasehemmers Carbidopa, das die renale Ausscheidung um das Sechsfache verminderte und den Tumor-Uptake auf das Dreifache erhöhte. Es wurden kleinste Läsionen intrapankreatisch sowie auch intrathorakal detektiert (z.B. ACTH-produzierendes Bronchial-Karzinom), die mit der Octreotid-Szintigrafie, der CT und der MRT nicht gesehen wurden.

Ein weiterer Tracer ist das  $^{18}\text{F}$ Fluor-L-DOPA. Es bedient sich der Fähigkeit des diffusen neuroendokrinen Systems, Aminosäuren in die Zelle aufzunehmen und sie durch Decarboxylierung in biogene Amine zu überführen, die dann wiederum in speziellen Vesikeln gespeichert werden. Becherer et al. (4) fanden für L-DOPA bei Skelettmetastasen eine Sensitivität von 100% (Octreotid-Szintigrafie 50%, CT ebenfalls geringer), bei pulmonalen Metastasen lediglich eine Sensitivität von 20% (Octreotid-Szintigrafie 0%; mit CT

vergleichbar; Nachteil: PET kann durch Atemexkursionen gestört werden, dies kann jedoch mittels spezieller Untersuchungsprotokolle minimiert werden, CT wird in einer Atempause erfasst) und bei hepatischen Metastasen eine Sensitivität von 81 % (Octreotid-Szintigrafie 75%). Desweiteren ermittelten sie eine Spezifität für die [<sup>18</sup>F]Fluor-L-DOPA-PET von 86% und für die Octreotid-Szintigrafie von 100%. Für alle übrigen Regionen (v.a. abdominale Lymphknoten und intestinale Tumoren) waren CT und PET etwa gleichwertig mit einer Sensitivität von 92% (Octreotid-Szintigrafie 77%). Hoegerle et al. (26) erhielten ähnlich ermutigende Ergebnisse für die gastro-entero-pankreatischen Tumore. Mit einer Sensitivität von 88% für den Primärtumor (FDG-PET 25%; SSRS 50%; CT u./o. MRT 25%), 87% für Lymphknotenmetastasen (FDG-PET 30%; SSRS 57%; CT u./o. MRT 62%), 32% für Organmetastasen (FDG-PET 30%; SSRS 57%; CT u./o. MRT 97%) und 65% insgesamt (FDG-PET 29%; SSRS 57%; CT u./o. MRT 73%), war es den anderen nuklearmedizinischen Verfahren, abgesehen von der Octreotid-Szintigrafie, bezüglich Organmetastasen, überlegen. In der radiologischen Bildgebung war es gleichwertig, jedoch bei der Darstellung eines Primärtumors sowie Lymphknotenmetastasen deutlich überlegen. Doch nicht nur bei GEP-Tumoren erzielte man mit der [<sup>18</sup>F]Fluor-L-DOPA-PET viel versprechende Ergebnisse. Hoegerle et al. (27) fanden bei einer Gruppe von Patienten mit Phäochromozytom eine Sensitivität und Spezifität von 100%, verglichen mit MIBG-Szintigrafie und MRT. Ein Vorteil dieses Tracers ist, dass er im Gegensatz zu MIBG, physiologisch nicht in normales Nebennierengewebe aufgenommen wird, so dass jeder erhöhte Uptake hier als pathologisch zu werten ist (27). Es bedarf noch weiterer Studien, um die Wertigkeit der [<sup>18</sup>F]Fluor-L-DOPA bei dieser Tumorentität zu beurteilen. Die ersten Ergebnisse sind jedoch vielversprechend, v.a. in Kombination mit der morphologischen Bildgebung bei malignen und multiplen Prozessen.



## 5. Zusammenfassung

Die Detektion und das Staging neuroendokriner Tumoren bleibt auch heute aufgrund der großen Heterogenität sowie der häufig nur geringen Größe dieser Tumore eine Herausforderung. Für die Wahl eines der bildgebenden Untersuchungsverfahren spielt nicht nur der zu erwartende Uptakemechanismus, sondern auch Faktoren wie z.B. die Ermöglichung einer Dosimetrie im Hinblick auf eine etwaige Radionuklidtherapie, das Kosten-Nutzen-Verhältnis und die Verfügbarkeit der jeweiligen Radioisotope eine Rolle. In dieser Studie untersuchten wir die Wertigkeit der FDG-PET (/ -CT) bei verschiedenen neuroendokrinen Tumoren im Vergleich zu den bereits etablierten und anerkannten nuklearmedizinischen Verfahren.

Bei den sympathoadrenergen Tumoren (n=22) stellte sich die FDG-PET mit einer gesamten Sensitivität von 82% und einer gesamten Spezifität von 71% als den anderen Methoden durchaus ebenbürtig, wenn nicht sogar überlegen dar. Dies war erwartungsgemäß vor allem bei den malignen Tumoren der Fall. Bezogen lediglich auf die benignen Prozesse zeigte sie zwar lediglich eine Sensitivität von 57%, die übrigen Verfahren erzielten im untersuchten Kollektiv jedoch noch geringere Ergebnisse. Auch in der Gruppe der sonstigen neuroendokrinen Tumoren (n=8) wurden gute Ergebnisse erzielt. Hier erwies sich die FDG-PET als das Verfahren, das die meisten Läsionen pro Untersuchung entdeckte (12/Untersuchung). Bei neuroendokrinen Tumoren der Nebenschilddrüsen (n=7) konnte die FDG-PET im direkten Vergleich mit der Mibi-Szintigrafie (Sensitivität 60%), die als Verfahren erster Wahl v.a. bei rekurrentem Hyperparathyreoidismus gilt, gute Ergebnisse vorweisen aufgrund einer Sensitivität von 50% bei jedoch nur geringer Spezifität (33%). Bei den gastroenteralen neuroendokrinen Tumoren (n=37) erwies sich die FDG-PET als den anderen Verfahren (v.a. der Octreotid-Szintigrafie und der radiologischen Verfahren) deutlich unterlegen mit einer Sensitivität von nur 33%. Hier gewinnt sie nur in seltenen, ansonsten nicht zu diagnostizierenden Fällen eine Bedeutung.

Offen bleibt weiterhin die Frage, weshalb manche benigne Tumoren ohne wesentliche proliferative Aktivität FDG anreichern, und warum andererseits manche hochproliferative Tumore dies nicht tun. Die Überlegungen zur Klärung dieser Frage gehen u.a. in Richtung der Dissoziation und Expression eines relevanten Glukosetransporters. V.a. bei den sympathoadrenergen Tumoren als aussagekräftiges Verfahren sowohl benigne als auch maligne Tumorlokalisationen aufzuzeigen. Anhand unserer Ergebnisse könnte sie v.a. bei oben genannten Tumoren einen vorderen Platz bei der Wahl der funktionellen Untersuchungsverfahren darstellen.

## **6. Literatur**

- 1.) Adam LE., Zaers J., Ostretag H., Trojan H., Bellemann ME, Brix G. (1997):  
Performance evaluation of the whole-body PET scanner ECAT EXACT HR+ following the IEC standard.  
IEEE Trans Nucl Sci 44: 1172-1179
- 2.) Adams, S., Baum, R., Rink, T., Schumm-Dräger, P.M., Usadel, K.H., Hör, G. (1998):  
Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours.  
Eur J Nucl Med 25(1): 79-83.
- 3.) Bares, R., Klever, P., Hauptmann, S., Hellwig, D., Fass, J., Cremerius, U., Schumpelick, V., Mittermayer, C., Bull, U. (1994):  
F-18 fluorodeoxyglucose PET in vivo evaluation of pancreatic glucose metabolism for detection of pancreatic cancer.  
Radiology 192(1): 79-86.
- 4.) Becherer, A., Szabó, M., Karanikas, G., Wunderbaldinger, P., Angelberger, P., Raderer, M., Kurtaran, A., Dudczak, R., Kletter, K. (2004):  
Imaging of Advanced Neuroendocrine Tumors with <sup>18</sup>F-FDOPA PET.  
J Nucl Med 45: 1161-1167.
- 5.) Blum J., Handmaker H., Rinne N. (1998):  
The utility of a somatostatin receptor binding peptide radiopharmaceutical (P829) in the evaluation of solitary pulmonary nodules.  
Chest 115(1): 224-232.
- 6.) Bombardieri, E., Aliberti, G., de Graaf, C., Pauwels, E., Crippa, F. (2001):  
Positron emission tomography (PET) and other nuclear medicine modalities in staging gastrointestinal cancer.  
Semin Surg Oncol 20(2): 134-146.
- 7.) Bombardieri, E., Maccauro, M., de Deckere, E., Savelli, G., Chiti, A. (2001):  
Nuclear medicine imaging of neuroendocrine tumours.  
Ann Oncol 12 (Suppl 2), 51-61.

- 8.) Bombardieri, E., Seregni, E., Villano, C., Chiti, A., Bajetta, E. (2004):  
Position of nuclear medicine techniques in the diagnostic work-up of neuroendocrine tumors.  
*Q J Nucl Med Mol Imaging* 48: 150-163.
- 9.) Caixas, A., Berna, L., Hernandez, A. Et al. (1997) :  
Efficacy of preoperative diagnostic imaging localization of technetium 99m-sestamibi scintigraphy in hyperparathyroidism.  
*Surgery* 121: 535-541.
- 10.) Caplin, ME., Buscombe, JR., Hilson, AJ., Jones, AL.,  
Watkinson, AF., Burroughs, AK. (1998):  
Carcinoid tumour.  
*Lancet* 352: 799-805.
- 11.) Chatal, JF., Charbonnel, B. (1985):  
Comparision of iodobenzyl guanidine imaging with computed tomography in locating pheochromocytoma.  
*J Clin Endocrinol Metab* 61: 769-772.
- 12.) Chatal, J.F., Le Bodic, M.F., Kraeber-Bodéré, F., Rousseau, C. (2000) :  
Nuclear medicine applications for neuroendocrine tumors.  
*World J Surg* 24, 1285-1289.
- 13.) Clark, OH. (1995):  
Surgical treatment of primary hyperparathyroidism.  
*Adv Endocrinol Metab* 6: 1-16.
- 14.) Donow C., Pipeleers-Marichal M., Stamm B., Heitz P., Kloppel G. (1991):  
Surgical pathology of gastrinoma: site, size, multicentricity, association with multiple endocrine neoplasia type I and malignancy. *Cancer* 68, 1329-1334.
- 15.) Eriksson B., Bergstrom M., Orlefors H., Sundin A., Juhlin C., Oberg K, Langstrom B. (2002):  
The role of PET in localization of neuroendocrine and adrenocortical tumours.  
*Ann NY Acad Sci* 970, 159-169.
- 16.) Eriksson, B., Bergström, M., Örlfors, H., Sundin, A., Öberg, K., Langström, B. (2000):  
Use of PET in neuroendocrine tumors. In vivo applications and in vitro studies.  
*Q J Nucl Med* 44(1): 68-76.

- 17.) Eriksson B., Orlefors H., Sundin A., Skogseid B.,  
Langstrom B., Bergstrom M., Oberg K. (1999):  
Positron emission tomography in neuroendocrine tumours.  
Ital J Gastroenterol Hepatol 31 (Suppl 2), 167-171.
- 18.) Fischer, M., Wetter, M., Winterberg, B., Hengstmann, J., Zidek, W., Friemann, J.,  
Vetter, H. (1984):  
Scintigraphy localization of pheochromocytomas.  
Clin Endocr 20: 1-7.
- 19.) Gambhir, SS., Czernin, J., Schwimmer, J. et al. (2001):  
A Tabulated Summary of the FDG PET Literature.  
J Nuc Med 42: 1S-93S.
- 20.) Hiramoto, JS., Feldstein, VA., LaBerge, JM., Norton, JA. (2001):  
Intraoperative ultrasound and preoperative localization detects all occult insulinomas.  
Arch Surg 136: 1020-1025.
- 21.) Görges, R., Saller, B., Bockisch, A. (1999):  
Nuklearmedizinische Diagnostik neuroendokriner Tumoren mit  
radionuklidmarkierten Somatostatinanaloga und Metajodbenzylguanidin.  
Internist. Prax. 39, 789-802.
- 22.) Hetrakul, N., Civelek, AC., Stagg, CA., Udelsman, R. (2001):  
In vitro accumulation of technetium-99m-sestamibi in human parathyroid  
mitochondria.  
Surgery 130(6): 1011-1018.
- 23.) Hiramoto, JS., Feldstein, VA., LaBerge, JM., Norton, JA. (2001):  
Intraoperative ultrasound and preoperative localization detects all occult insulinomas.  
Arch Surg 136: 1020-1025.
- 24.) Hoefnagel, CA., (1994):  
Metaiodobenzylguanidine and somatostatin in oncology: role in  
The management of neural crest tumours.  
Eur J Nucl Med 21: 561-581.
- 25.) Hoefnagel, CA., de Kraker, J. (1998): Childhood neoplasia.  
In: Murray, IPC., Ell, PJ. (EDS.): Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment.  
2. Ed.; S. 1001-1004.  
London: Churchill Livingstone

- 26.) Hoegerle, S., Althoefer, C., Ghanem, N., Koehler, G., Waller, C.F.,  
Scheruebl, H., Moser, E., Nitzsche, E. (2001):  
Whole-Body  $^{18}\text{F}$  Dopa PET for Detection of Gastrointestinal Carcinoid Tumors.  
*Radiology* 220: 373-380.
- 27.) Hoegerle, S., Nitzsche, E., Althoefer, C., Ghanem, N., Manz, T., Brink, I., Reincke, M.,  
Moser, E., Neumann, H. (2002):  
Pheochromocytomas: Detection with  $^{18}\text{F}$  DOPA Whole-Body PET- Initial Results.  
*Radiology* 222: 507-512.
- 28.) Inokuma, T., Tamaki, N., Torizuka, T., Magata, Y., Fujii, M., Yonekura, Y., Kajiyama,  
T., Ohshio, G., Imamura, M., Konishi, J. (1995):  
Evaluation of pancreatic tumors with positron emission tomography and F-18  
fluorodeoxyglucose: comparison with CT und US.  
*Radiology* 195: 345-352.
- 29.) Ishibashi, M., Nishida, H., Hiromatsu, Y., Kojima, K., Uchida, M., Hayabuchi, N. (1997) :  
Localization of ectopic parathyroid glands using technetium-99m  
Sestamibi imaging: comparison with magnetic resonance and computed tomography  
imaging.  
*Eur J Nucl Med* 24: 197-201.
- 30.) Jakubowski, W., Feltynowsky, T., Januszewicz, W., Graban, W., Loewska, L., Pacho, R.  
(1985):  
 $^{131}\text{-metaiodobenzylguanidine}$  in localization and treatment of pheochromocytoma.  
*Nucl Med Commun* 6: 586.
- 31.) Kalkner, K.-M., Tiensuu Janson, E., Nilsson, S., Carlsson, S., Oberg, K.,  
Westlin, JE : (1995) :  
Somatostatin receptor scintigraphy in patients with carcinoid tumors : comparison  
between radioligand uptake and tumor markers.  
*Cancer Res* 55 (Suppl): 5801s-5804s.
- 32.) Kaltsas, G., Korbonits, M., Heintz, E., Mukherjee, J.J., Jenkins, P.J.,  
Chew, S.L., Reznek, R., Monson, J.P., Besser, G.M., Foley R., Britton, K.E., Grossman,  
A.B. (2001):  
Comparison of somatostatin analog and meta-iodobenzylguanidine radionuclides in  
the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors.  
*J Clin Endocrinol Metab* 86: 895-902.

- 33.) Kaltsas G., Rockall A., Papadogias D., Reznick R., Grossman A. (2004):  
Recent advances in radiological and radionuclide imaging and therapy  
of neuroendocrine tumours.  
Eur J Endocrinol 151 (1), 15-27.
- 34.) Klöppel, G., Perren, A., Heitz, P. (2003):  
Vom Karzinoid zum neuroendokrinen Tumor.  
Dtsch Arztebl 100: A 1932-1942.
- 35.) Krenning, EP., Kwekkeboom, DJ., Bakker, WH., Bermmann, WA, Kooij, PP.,  
Oei, HY et al. (1993) :  
Somatostatin receptor scintigraphy with <sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe1- and  
<sup>123</sup>I-Tyr-3-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients.  
Eur J Nucl Med 20: 716-731.
- 36.) Krenning, E.P., Kwekkeboom, D.J., de Jong, M., Visser, T.J., Reubi, J.C.,  
Bakker, WH., Kooij, PP. (1994):  
Essentials of Peptide Receptor Scintigraphy with Emphasis on the Somatostatin  
Analog Octreotid.  
Semin Oncol 21(13): 6-14.
- 37.) Krubsack, AJ., Wilson SD., Lawson, TL., Collier, BD., Hellman, RS.,  
Isitman, AT. (1986):  
Prospective comparison of radionuclide, computed tomographic, and sonographic  
Localization of parathyroid tumors.  
World J Surg 10: 579-585.
- 38.) Kvols, L.K., Reubi, J.C. (1993):  
Metastatic carcinoid tumors and the malignant carcinoid syndrome.  
Acta Oncol 32(2), 197-201.
- 39.) Kwekkeboom, DJ., Krenning, EP. (1999):  
Somatostatin receptor imaging in oncology.  
In: Aktolun, C., Tauxe, WN. (Eds.): Nuclear oncology.  
S. 545-557  
Berlin: Springer
- 40.) Lebtahi, R., Cardiot, G., Sarda, L., Daou, D., Faraggi, M., Petegnief, Y.,  
Mignon, M., Le Guludec, D. (1997):  
Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients  
with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors.  
J Nucl Med 38: 853-858.

- 41.) Lee, VS., Spritzer, CE., Coleman, RE., Wilkinson, RH., Coogan, AC., Leight, GS. (1996) :  
The complementary roles of fast spin-echo MR imaging and double-phase <sup>99m</sup>Tc-sestamibi scintigraphy for localization of hyperfunctioning parathyroid glands.  
Am J Roentgenol 167: 1555-1562.
- 42.) Lopez Hänninen, E., Vogl, TJ., Steinmüller, T. (2000):  
Preoperative contrast-enhanced MRI of the parathyroid glands in hyperparathyroidism.  
Invest Radiol 35: 426-430.
- 43.) Maurea, S., Cuocolo, A., Reynolds, JC., Tumeth, SS., Begley, MG., Linehan, WM., Norton, JA., Walther, MM., Keiser, HR., Neumann, RD. (1993):  
Iodine-131-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in preoperative evaluation of paragangliomas: comparison with CT and MRI.  
J Nucl Med 34: 173-179.
- 44.) Mazzeo, S., Caramella, D., Lencioni, R., Molea, N., De Liperi, A., Marcocci, C., Miccoli, P., Iacconi, P., Bossio, GB., Viacava, P., Lazzeri, E., Bartolozzi, C. (1996):  
Comparison among sonography, double-tracer subtraction scintigraphy, and double-phase scintigraphy in the detection of parathyroid lesions.  
Am J Roentgenol 166: 1465-1470.
- 45.) Menzel, C., Graichen, S., Berner, U., Risse, J.H., Diehl, M., Döbert, N., Hamscho, N., Grünwald, F. (2003):  
Monitoring the Efficacy of Iodine-131-MIBG-Therapy using Fluorine-18-FDG-PET.  
Act Med Austriaca 30(2): 37-40.
- 46.) Moka, D., Voth, E., Larena-Avellaneda, A., Schicha, H. (2000):  
<sup>99m</sup>Tc-MIBI-SPECT-Nebenschilddrüsenzintigrafie zur präoperativen Lokalisation kleiner Nebenschilddrüsenadenome.  
Nuklearmedizin 36: 240-244.
- 47.) Musholt, TJ., Musholt, PB., Dehdashti, F., Moley, JF. (1997):  
Evaluation of fluorodeoxyglucose- positron emission tomographic scanning and its association with glucose transporter expression in medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma: A clinical and molecular study.  
Surgery 122 (6): 1049-1061.

- 48.) Nakamoto, Y., Higashi, T., Sakahara, H., Tamaki, N., Itoh, K., Imamura, M., Konishi, J. (2000):  
Evaluation of Pancreatic Islet Cell Tumors by Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography: Comparison with other Modalities.  
Clin Nucl Med 25(2): 115-119.
- 49.) Neumann, DR., Esselstyn, CB., MacIntyre, WJ., Chen, EQ., Go, RT., Licata, AA. (1997):  
Regional Body FDG-PET in Postoperative Recurrent Hyperparathyroidism.  
J Comput Assist Tomogr 21(1): 25-28.
- 50.) Neumann, HPH., Berger, DP., Sigmund, G., Blum, U., Schmidt, D., Parmer, RJ., Volk, B., Kirste, G. (1993):  
Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel-Lindau disease.  
N Engl J Med 329: 1531-1538.
- 51.) O'Doherty, MJ., Kettle, AG., Wells, P., Collins, RE., Coakley, AJ. (1992):  
Parathyroid imaging with technetium-99m-sestamibi: preoperative localization and tissue uptake studies.  
J Nucl Med 33: 313-318.
- 52.) Orlefors, H., Sundin, A., Ahlstrom, H., Bjurling, P., Bergstrom, M., Lilja, A., Langstrom, B., Oberg, K., Eriksson, B. (1998):  
Positron emission tomography with 5-hydroxytryptophan in neuroendocrine tumors.  
J Clin Oncol 16: 2534-2541.
- 53.) Owen, NJ., Sohaib, SA., Peppercorn, PD., Monson, JP., Grossman, AB., Besser, GM., Reznek, RH. (2001) :  
MRI of Pancreatic Neuroendocrine Tumours.  
Br. J Radiol 74: 968-973.
- 54.) Pacak, K., Eisenhofer, G., Goldstein, DS. (2004):  
Functional Imaging of Endocrine Tumors: Role of Positron Emission Tomography.  
Endocr Rev 25 (4): 568-580.
- 55.) Pasquali, C., Rubello, D., Sperti, C., Gasparoni, P., Liessi, G., Chierichetti, F., Ferlin, G., Pedrazzoli, S. (1998):  
Neuroendocrine Tumor Imaging: Can <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Detect Tumors with Poor Prognosis and Aggressive Behavior ?  
World J Surg 22: 588-592.



- 56.) Pearse, AG. (1969):  
The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormon-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept.  
J Histochem Cytochem 17(5): 303-313.
- 57.) Perrier, ND., Ituarte, PH., Morita, E., Hamill, T., Gielow, R., Duh, QY., Clark, OH. (2002):  
Parathyroid Surgery: Seperating promise from reality.  
J Clin Endocrinol Metab 87: 1024-1029.
- 58.) Prager, G., Czerny, C., Kurtaran, A., Passler, C., Scheuba, C., Niederle, B.(1999) :  
Der Stellenwert präoperativer Lokalisationsmethoden beim primären Hyperparathyreoidismus.  
Chirurg 70: 1082-1088.
- 59.) Prager, G., Passler, C., Scheuba, C., Udelsmann, R., Gasparri, G., Niederle, B. (1999):  
Minimally invasive open parathyroidektomy – a review.  
Acta Chir Austriaca 31: 221-226.
- 60.) Reubi JC., Kvols, L., Krenning E., Lamberts SW. (1990):  
Distribution of somatostatin receptors in normal and tumour tissue.  
Metabolism 39, 78-81.
- 61.) Riordain D., Young W., Grant C., Carney J., van Heerden MB. (1996):  
Clinical spectrum and outcome of functional extraadrenal paraganglioma.  
W J Surg 20, 916-922.
- 62.) Satava, RM., Beahrs, OH., Scholz, DA. (1975):  
Success rate of cervical exploration for hyperparathyroidism.  
Arch Surg 110: 625-632.
- 63.) Scheiner, JD., Dupuy, DE., Monchik, JM., Noto, RB., Cronan, JJ. (2001):  
Preoperative localization of parathyroid adenomas: a comparsion of power and colour Doppler ultrasonography with nuclear medicine scintigraphy.  
Clin Radiol 56: 984-988.
- 64.) Seregini, E., Chiti, A., Bombardieri, E. (1998):  
Radionuclide imaging of neuroendocrine tumours: biological basis and diagnostic results.  
Eur J Nucl Med 25, 639-658.

- 65.) Shapiro B., Gross MD. (1987):  
Radoichemistry, biochemistry and kinetics of  $^{131}\text{I}$ -MIBG and  $^{123}\text{I}$ -MIBG: clinical implications on the use of  $^{123}\text{I}$ -MIBG.  
Med Pediatr Oncol 15, 170-177.
- 66.) Shapiro, B., Gross, MD., Shulkin, B. (2001):  
Radioisotope diagnosis and therapy of malignant pheochromocytoma.  
Trends Endocrinol Metab 12:469-475.
- 67.) Shulkin, BL., Shapiro, B., Tobes, MC., Shen, SW, Wieland, DM, Meyers, LJ, Lee, HT., Petry, NA, Sisson, JC, Beierwaltes, WH. (1986):  
Iodine-123-4-amino-3-iodobenzylguanidine, a new sympatho-adrenal imaging agent: comparsion with iodine-131-metaiodobenzylguanidine.  
J Nucl Med 27 (7), 1138-1142.
- 68.) Shulkin, BL., Thompson, NW., Shapiro, B., Francis, IR., Sisson, J. (1999):  
Pheochromocytomas: Imaging with 2-[Fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose PET.  
Radiology 212: 35-41.
- 69.) Solcia, E., Capella C., Fiocca R., Cornaggia M., Bosi F. (1989):  
The gastroenteropancreatic endocrine system and related tumors.  
Gastroenterol Clin North Am 18, 671-693.
- 70.) Solcia E., Klöppel G., Sobin LH (2000):  
Histological typing of endocrine tumours. WHO international histological classification of tumours. 2.Ed.  
Berlin: Springer
- 71.) Stabile BE., Morrow DJ., Passaro E. (1984):  
The gastrinoma triangle: operative implications.  
Am J Surg 147, 1329-1334.
- 72.) Stollfuss, JC., Glatting, G., Friess, H., Kocher, F., Bger, HG., Reske, SN. (1995):  
2-(Fluorine-18)-fluoro-2-deoxyglucose PET in detection of pancreatic cancer: value of quantitative image interpretation.  
Radiology 195: 339-344.
- 73.) Takebayashi, S., Hidai, H., Chiba, T., Takagi, Y., Nagatani, Y., Matsubara, S. (1999):  
Preoperative localization of parathyroid glands with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI Scan: semiquantitative analysis correlated with histologic findings.  
J Nucl Med 40: 1792-1797.

- 74.) Tanenbaum, F., Lumbroso, J., Schlumberger, M., Mure, A., Plouin, PF., Caillou, B. (1995):  
Comparison of radiolabeled octreotide and metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in malignant pheochromocytoma.  
J Nucl Med 36: 1-6.
- 75.) Telischi, FF., Bustillo, A., Whitemann, ML., Serafini, AN., Reisberg, MJ., Gomez-Marin, O. et al (2000):  
Octreotide scintigraphy for detection of paragangliomas.  
Otolaryngol Head Neck Surg 123: 358-362.
- 76.) Thoeni, RF., Mueller-Lisse, UG., Chan, R., Do, NK., Shyn, PB. (2000):  
Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity.  
Radiology 214: 483-490.
- 77.) Torregrosa, JV., Fernandez-Cruz, L., Canalejo, A., Vidal, S., Astudillo, E., Almaden, Y., Pons, F., Rodriguez, M. (2000):  
<sup>99m</sup>Tc-sestamibi scintigraphy and cell-cycle in parathyroid glands of secondary hyperparathyroidism.  
World J Surg 24: 1386-1390.
- 78.) Troncone L. (1994):  
Radiolabelled metaiodobenzylguanidine in the diagnosis of neural crest tumours.  
Murray IPC, Ell PJ (eds): Nuclear in Clinical Diagnosis and Treatment.  
Edinburgh: Churchill Livingstone
- 79.) Troncone L., Rufini V. (1999):  
Nuclear medicine therapy of pheochromocytoma and paraganglioma.  
Q J Nucl Med 43, 344-355
- 80.) Troncone L., Rufini V., Montmaggi, P., Danza, FM., Lasorella, A., Mastrangelo, R. (1990):  
The diagnostic and therapeutic utility of radioionated metaiodobenzylguanidine (MIBG): 5 years of experience.  
Eur J Nucl Med 16: 325-335.
- 81.) Van Vroonhoven, T., Van Dalen, A. (1998):  
Successful minimally invasive surgery in primary hyperparathyroidism after combined preoperative ultrasound and computed tomography imaging.  
J Intern Med. 243: 581 – 587.

- 82.) Virgolini I., Kurtaran A., Raderer M., Leimer M., Angelberger P., Havlik E., Li S., Scheithauer W., Niederle B., Valent P. (1995): Vasoactive intestinal peptide receptor scintigraphy. *J Nucl Med* 36, 1732-1739.
- 83.) Virgolini I., Raderer M., Kurtaran A., Angelberger P., Banyai S., Yang Q., Li S., Banyai M., Pidlich J., Niederle B. (1994): Vasoactive intestinal peptide (VIP) receptor imaging in the localisation of intestinal adenocarcinomas and endocrine tumours. *N Engl J Med* 331, 1116-1121.
- 84.) Wakamatsu, H., Noguchi, S., Yamashita, H. Et al (2001): Technetium-99m tetrofosmin for parathyroid scintigraphy: a direct comparison with  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI,  $^{201}\text{Tl}$ , MRI, and US. *Eur J Nucl Med* 28: 1817-1827.
- 85.) Warren, MG., Shepstone, BJ., Soper, N. (1989): Iodine-131-metaiodobenzylguanidine ( $^{131}\text{I}$ -MIBG) for the location of suspected pheochromocytoma. *Nucl Med Commun* 10: 467-475.
- 86.) Weber, AL., Randolph, G., Aksoy, FG (2000): The thyroid and parathyroid glands. CT and MRT imaging and correlation with pathology and clinical findings. *Radiol Clin North Am* 38: 1105-1129.
- 87.) Welchik, MG., Alavi, A., Kressel, HY., Engelman, K. (1989): Localization of pheochromocytoma: MIBG, CT, and MRI correlation. *J Nucl Med* 30: 328-336.

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten.....	29
Abbildung 2: Mibi-Szintigrafie nach 5 min und 15 min p.i. bei NSD-Adenom .....	32
Abbildung 3: Mibi-Szintigrafie koronar nach 1 h p.i. ....	32
Abbildung 4: Mibi-Szintigrafie koronar .....	32
Abbildung 5: Sonografie bei NSD-Adenom links kaudal.....	33
Abbildung 6: PET bei NSD-Adenom.....	33
Abbildung 7: PET bei NSD-Adenom links kranial.....	34
Abbildung 8: Sestamibi bei NSD-Adenom transversal/sagittal .....	35
Abbildung 9: Mibi-Scan nach 5 min, 15 min, 1 h und 4 h p.i. ....	35
Abbildung 10: Sonografie bei NSD-Adenom links .....	36
Abbildung 11: PET/CT bei metastasiertem Paragangliom.....	44
Abbildung 12: PET-Komponente des PET/CT bei metastasiertem Paragangliom.....	44
Abbildung 13: PET/CT und PET-Komponente koronar .....	44
Abbildung 14: PET-Untersuchung bei metastasiertem Paragangliom .....	45
Abbildung 15: Skelettszintigrafie bei metastasiertem Paragangliom.....	45
Abbildung 16: MIBG-Szintigrafie sagittal nach 4 h p.i. bei metastasiertem Paragangliom.....	46
Abbildung 17: Octreotid-Szintigrafie transversal 3.5h p.i bei metastasiertem Paragangliom...46	
Abbildung 18: SUV/MIB bei sympathoadrenergen Tumoren .....	49
Abbildung 19: PET koronar/sagittal bei hepatisch metastasiertem Karzinoid .....	52
Abbildung 20: Octreo-Scan 4 h p.i. koronar bei hepatisch metastasiertem Karzinoid.....	52
Abbildung 21: Octreo-Scan 1d p.i. transversal bei hepatisch metastasiertem Karzinoid.....	53
Abbildung 22: PET/CT bei Schädelbasis infiltrierendem NET der Keilbeinhöhle .....	61
Abbildung 23: PET-Komponente infiltrierender NET der Keilbeinhöhle .....	61
Abbildung 24: CT-Komponente infiltrierender NET der Keilbeinhöhle .....	61
Abbildung 25: PET bei metastasiertem Bronchial-Karzinoid .....	62
Abbildung 26: MIB-1 (%) bei negativem PET-Befund .....	71
Abbildung 27: MIB-1 bei PET-positiven Tumoren .....	72

## Verwendete Abkürzungen

5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure

A: Adrenal

Abb.: Abbildung

Adr.: Adrenalin

BG: Bildgebung

BZ: Blutzucker

Ca: Carcinom

Ga: Gallium

h: Stunde

HPT: primärer Hyperparathyreoidismus

HWZ: Halbwertszeit

I: Jod

In: Indium

i.S.: im Serum

i.U.: im Urin

kV: Kilovolt

LK: Lymphknoten

M: Maligne

mAs: Milliamperesekunden

MBq: Mega-Becquerel

MEN: Multiple endokrine Neoplasie

MIBG: Metajodbenzylguanidin

Min.: Minute

MRT: Magnetresonanztomografie

MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom

n.b.: nicht bestimmt

NET: Neuroendokrine Tumore

NM: Nicht-maligne

Nor.: Noradrenalin

NPW: negativer prädiktiver Wert

NSD: Nebenschilddrüse

NSE: Neuronspezifische Enolase

PET: Positronenemissionstomografie

Phe: Phenylalanin

p.i.: post injectionem

PPW: Positiver prädiktiver Wert

PTH: Parathormon

SPECT: Single Photon Emission Computed  
Tomography

SSRS: Somatostatinrezeptor-Szintigrafie

Sstr: Somatostatinrezeptor

SUV: Standardised Uptake Value

Tc: Technetium

Tyr: Tyrosin

VIP: Vasoaktives Intestinales Peptid

WHO: World Health Organization

Z.n.: Zustand nach

ZNS: Zentralnervensystem

## Lebenslauf

**Name :** Carola Schmidt

**Geb. am :** 09.12.1977

**Geburtsort :** Berlin

**Wohnort :** Dresden

**Familienstand :** ledig

**Schulbildung :** 08/-84 – 07/88 Grundschohule  
08/88 – 06/97 Gymnasium am  
Waldhof/Bielefeld

**Schulabschluss :** 06/97 Abitur

**Studium :** 10/97 Aufnahme des Studiums der  
Humanmedizin an der  
Universität Duisburg-Essen

03/2000 Ärztliche Vorprüfung

03/2001 1. Abschnitt der Ärztlichen  
Prüfung

08/2003 2. Abschnitt der Ärztlichen  
Prüfung

10/03 – 09/04 Praktisches Jahr am  
Universitätsklinikum Essen

11/04 3. Abschnitt der Ärztlichen  
Prüfung

**Berufliche Tätigkeit:** seit 04/2005 Assistenzärztin  
am Universitätsklinikum  
Carl Gustav Carus/Dresden

## **Danksagung**

Mein ganz herzlicher Dank gilt Rainer Görges, dem ich mich seit Jahren freundschaftlich verbunden fühle, und der mich fortwährend unterstützt und motiviert hat und mir immer bei aufkommenden Fragen mit Rat und Tat beiseite stand.

Mein weiterer Dank gilt meinen Eltern, die mich im Verlauf meines gesamten Studiums finanziell unterstützt haben und durch Korrekturlesen und fortwährenden Ansporn zur Fertigstellung der Dissertation beigetragen haben.

Weiter gilt mein Dank Walter Jentzen, der mich sehr beim Methodikteil und bei der Gewinnung von Bildmaterial unterstützt hat.